

Avaliação da Segurança de Embalagens Plásticas de Produtos Cosméticos – Estudos de migração, extraíveis e lixiviáveis

Versão final após defesa

Rita Valente Araújo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Bioquímica

(2º ciclo de estudos)

Orientadora: Mestre Lígia Maria Baptista Calado Borges

Co-orientadora: Prof^a. Doutora Albertina Maria Mendes Marques Bento Amaro

janeiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Rita Valente Araújo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição M11553 de Bioquímica da Faculdade de Ciências, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 11 / 01 / 2024

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais, que em todos os momentos me apoiaram, acreditaram em mim e nunca me permitiram desistir.

“Believe you can and you're halfway there”

Theodore Roosevelt

Agradecimentos

Agradeço à Eng.^a Lígia por ter aceite orientar-me nesta jornada, por todo o empenho, confiança e partilha de conhecimentos.

Agradeço à Professora Albertina por toda a preocupação, por todo o carinho e disponibilidade que teve para me acompanhar ao longo desta dissertação.

Agradeço à Professora Rita Palmeira Oliveira e à Professora Ana Palmeira de Oliveira, pelo apoio prestado e por ter permitido a realização de ensaios nas suas instalações, Labfit - HPRD Lda, no decorrer da dissertação.

Agradeço à Mestre Ana Rita Gama pela disponibilidade e apoio.

Agradeço à Professora Eugénia Galhardo pela colaboração e prestação essencial para a realização desta dissertação.

Agradecimento especial aos meus pais, por todos os incentivos, por todo o apoio e compreensão, por serem os meus conselheiros e melhores ouvintes. Que ao longo desta etapa tiveram sempre do meu lado com as melhores palavras de encorajamento.

Agradeço-te André por tornares esta etapa mais leve, por me orientares, por me incentivares sempre a ser a melhor versão de mim mesma.

A todos os meus amigos, é com carinho que agradeço por estes anos de vivências inesquecíveis, tornando assim melhor a minha estadia na Covilhã.

Resumo

As embalagens de produtos cosméticos, exercem um papel primordial, uma vez que acondicionam o produto, fornecendo proteção contra riscos físicos, biológicos e químicos, assim como estabilidade durante o seu prazo de validade.

Uma parte significativa das embalagens de produtos cosméticos é constituída por materiais plásticos, de diversos tipos, que utilizam no seu fabrico aditivos químicos, que podem apresentar alta toxicidade, hepatotoxicidade e teratogenicidade. Desta forma, a avaliação das embalagens na indústria cosmética é um requisito fundamental para garantir a segurança dos produtos para a saúde humana.

O estudo das características do material de embalagem e das possíveis interações dos diversos ingredientes entre si e com o material da embalagem é determinante, e tem seguido a regulamentação e normas utilizados para as embalagens de produtos alimentares ou, em alguns casos os estudos de extraíveis e lixiviáveis utilizados na indústria farmacêutica.

Deste modo, o objetivo desta dissertação é adequar os estudos efetuados nas embalagens de plástico em contacto com os produtos alimentares à realidade dos produtos cosméticos, nomeadamente através de ensaios otimizados e validados para estudos de migração, extraíveis e de lixiviáveis, adaptando os simuladores utilizados, temperaturas e tempos de ensaio. Para isso, recorreu-se a três simuladores: etanol 10%, etanol 30%, ácido acético 3%. Foram ainda efetuados estudos no óleo de sésamo, numa formulação cosmética preparada e num produto cosmético comercial acondicionado em embalagem plástica.

Os ensaios de migração global, a 20°C e 40°C, foram efetuados por um período de 10 dias e, posteriormente, através da evaporação obteve-se o valor da migração correspondente. Nos estudos de extraíveis e lixiviáveis, recorreu-se às técnicas de desadsorção térmica e Micro-Extração em Fase Sólida acoplada à Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massa.

No ensaio de migração global, os brancos dos simuladores apresentaram valores de migração global inferiores ao limite de quantificação ou com variações mínimas em relação às amostras. Os resultados dos simuladores nessas condições foram inferiores a 10 mg/dm², valor é considerada baixo e está dentro de um nível aceitável de segurança.

O ensaio de extração direta térmica realizado na embalagem de plástico utilizada nos outros testes proporciona insights valiosos. Embora não tenha detetado a presença de

muitos compostos orgânicos voláteis e semivoláteis, a capacidade de relacionar os compostos obtidos com os detectados nos lixiviáveis é significativa.

A identificação do composto orgânico volátil decametilciclopentassiloxano na emulsão preparada a 20 °C levanta a possibilidade de migração da embalagem para o produto. No entanto, a presença desse composto também no branco sugere que ele pode ser parte da formulação.

O objetivo principal foi alcançado ao estabelecer uma base de trabalho para uma avaliação mais aprofundada das embalagens plásticas na indústria de cosméticos. A identificação de uma técnica analítica de extraíveis, sem o uso de solventes orgânicos e com menos manipulação manual durante a execução do ensaio, representa uma contribuição valiosa para futuros estudos.

A avaliação de segurança deve ser abrangente e considerar potenciais riscos à saúde, bem como possíveis impactos na qualidade do produto cosmético. Estabelecer esses limites é uma medida preventiva que contribui para a conformidade regulatória e a proteção dos consumidores.

Palavras-chave

Embalagens plásticas; Cosméticos; Migração; Extraíveis; Lixiviáveis

Abstract

Cosmetic product packaging play a crucial role as they surround the product, providing protection against physical, biological, and chemical risks, as well as stability during its shelf life.

A significant portion of cosmetic product packaging is made from various types of plastics that incorporate chemical additives in their manufacturing, which can pose high toxicity, hepatotoxicity, and teratogenicity risks. Thus, the assessment of packaging in the cosmetics industry is a fundamental requirement to ensure product safety for human health.

The study of packaging material characteristics and possible interactions among various ingredients with both each other and the packaging material is crucial and has followed the regulations and standards used for food product packaging or, in some cases, the extractables and leachables studies used in the pharmaceutical industry.

Therefore, the aim of this dissertation is to adapt the studies conducted on plastic packaging in contact with food products to the reality of cosmetic products, specifically through optimized and validated tests for migration, extractables, and leachables studies, by adjusting the simulators used, temperatures, and assay durations. To achieve this, we used three simulators: 10% ethanol, 30% ethanol, 3% acetic acid. Additionally, studies were conducted on sesame oil, in a prepared cosmetic formulation and in a commercial cosmetic product packaged in plastic containers.

Global migration tests at 20°C and 40°C were conducted for a period of 10 days, and subsequently, the corresponding migration value was obtained through evaporation. For extractables and leachables studies, thermal desorption techniques and Solid-Phase Micro-Extraction coupled with Gas Chromatography/Mass Spectrometry were employed.

No essay on global migration, the simulator blanks exhibited migration values below the quantification limit or minimal variations compared to the samples. The simulator results under these conditions were below 10 mg/dm², a value considered low and within an acceptable safety level.

The thermal direct extraction assay performed on the plastic packaging used in other tests provides valuable insights. Although it did not detect the presence of many volatile and semi-volatile organic compounds, the ability to correlate the obtained compounds with those detected in leachables is significant.

The identification of the volatile organic compound decamethylcyclopentasiloxane in the emulsion prepared at 20 °C raises the possibility of packaging migration to the product. However, the presence of this compound in the blank also suggests it may be part of the formulation.

The main objective was achieved by establishing a working foundation for a more in-depth evaluation of plastic packaging in the cosmetics industry. The identification of an analytical technique for extractables, without the use of organic solvents and with less manual handling during the assay execution, represents a valuable contribution to future studies.

Safety assessment should be comprehensive, considering potential health risks and possible impacts on the quality of cosmetic products. Setting these limits is a preventive measure that contributes to regulatory compliance and consumer protection.

Keywords

Plastic packaging; Cosmetics; Migration; Extractables, Leachables

Índice

Capítulo 1.....	1
1. Introdução.....	1
1.1. Estrutura da Dissertação	1
1.2. Enquadramento do tema	1
1.1.1. Produtos cosméticos e material de embalagem.....	3
1.1.2. Produtos Farmacêuticos – Estudos de Extraíveis e Lixiviáveis	5
1.1.3. Produtos Alimentares – Estudos de Migração.....	7
Capítulo 2	10
2. Estudos em embalagens plásticas	10
2.1. Extraíveis e lixiviáveis em embalagens de produtos farmacêuticos	10
2.1.1 Estudo de extraíveis	16
2.1.2. Estudo de lixiviáveis.....	17
2.2. Migração Global em embalagens de produtos alimentares	18
2.3. Migração específica em embalagens de produtos alimentares	22
2.4. Metodologias analíticas	24
2.4.1. Métodos analíticos por grupo de compostos	24
2.4.2. Método de extração térmica direta.....	25
2.4.3. Micro-extracção de fase sólida (SPME).....	26
2.5 Objetivo.....	26
Capítulo 3.....	27
3. Materiais e Métodos	27
3.1. Embalagens utilizadas	27
3.2. Estudos de Migração Global.....	27
3.3. Estudos de lixiviáveis.....	30
3.4. Estudo de extração térmica	31
Capítulo 4	33
4. Resultados e Discussão.....	33

4.1. Migração Global	33
4.2. Estudos de lixiviáveis.....	36
4.3. Estudo da extração térmica	38
Capítulo 5.....	40
5. Conclusões e perspetivas futuras.....	40
Bibliografia	43
Anexo I.....	47
Desenvolvimento de uma formulação cosmética	47
Anexo II	50
Registo das massas utilizadas para o cálculo da migração global (subcapítulo 4.1) ..	50

Lista de Figuras

Figura 1. Processo de desenvolvimento para a avaliação de extraíveis/lixiviáveis no OINDP.	14
Figura 2. Representação esquemática de (a) uma emulsão de óleo em água e (b) uma emulsão de água em óleo. A área sombreada representa o óleo.	47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Identificação das categorias com base nos dados de GC/MS e LC/MS para identificação da estrutura.....	16
Tabela 2. Lista de simuladores alimentares	19
Tabela 3. Condições de ensaio normalizadas de migração global.....	20
Tabela 4. Condições do tempo de contacto.	22
Tabela 5. Condições da temperatura de contacto.....	23
Tabela 6. Características da embalagem de plástico.	27
Tabela 7. Condições do ensaio e número de embalagens em estudo.	28
Tabela 8. Resultados da Migração Global para a condição de 20 °C, 10 dias.....	34
Tabela 9. Resultados da Migração Global para a condição de 40 °C, 10 dias.	35
Tabela 10. Resultados da Migração Global dos brancos para a condição de 20 °C, 10 dias.	35
Tabela 11. Resultados da Migração Global dos brancos para a condição de 40 °C, 10 dias.	35
Tabela 12. Identificação dos COVs presentes no branco da emulsão preparada a 40 °C.	36
Tabela 13. Identificação dos COVs presentes no branco da emulsão preparada a 20 °C.	36
Tabela 14. Identificação dos COVs presentes no branco do óleo de sésamo a 40 °C....	36
Tabela 15. Identificação dos COVs presentes na amostra de emulsão preparada 20 °C.	36
Tabela 16. Identificação dos COVs presentes na amostra de emulsão preparada 40 °C.	36
Tabela 17. Identificação dos COVs presentes na amostra do produto cosmético comercial 20 °C.	37
Tabela 18. Identificação dos COVs presentes na amostra de produto cosmético comercial 40 °C.	37
Tabela 19. Níveis de COVs e COSVs observados através dos três ensaios.	38
Tabela 20. Composição da formulação cosmética.	49
Tabela 21. Massas dos cadinhos sem amostra para a condição de 20 °C por um período de 10 dias.	50
Tabela 22. Massas dos cadinhos sem amostra para a condição de 40 °C por um período de 10 dias.	50

Tabela 23. Massas dos cadinhos com amostra para a condição de 20 °C por um período de 10 dias.	50
Tabela 24. Massas dos cadinhos com amostra para a condição de 40 °C por um período de 10 dias.	51

Lista de Acrónimos

AET	Limite de Avaliação Analítica
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CE	Comunidade Europeia
CEE	Comunidade Económica Europeia
CEN	Comité Europeu de Normalização
COSV	Composto Orgânico Semi-Volátil
COV	Composto Orgânico Volátil
COVV	Composto Orgânico Muito Volátil
DI-SPME	Imersão Direta de Micro-Extração de Fase Sólida
EU	União Europeia
FDA	Food and Drug Administration
FID	Detetor de Ionização de Chama
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
GC	Cromatografia Gasosa
GC/FID	Cromatografia Gasosa/Deteção de Ionização por Chama
GC/MDS	Cromatografia Gasosa com Detetor Seletivo de Massa
GC/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massa
HCL/KCL	Ácido Clorídrico/Cloreto de Potássio
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HPLC/DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência/Deteção por Feixe de Díodos
HPLC/UV	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência/Deteção Ultravioleta
HS-SPME	Headspace de Micro-Extração de Fase Sólida
ICP/MS	Espectrometria de Massa com Plasma Indutivamente Acoplado
ICP/OES	Espectrometria de Emissão Ótica com Plasma Indutivamente Acoplado
IPA	2-propanol
ISO	Organização Internacional de Normalização
LC/DAD	Cromatografia Líquida/Deteção por Feixe de Díodos
LC/MS	Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa
LC/UV	Cromatografia Líquida/Deteção Ultravioleta
LME	Limite de Migração Específica
LMG	Limite de Migração Global
MDI	Inalador de Dose Média

MS	Espectrometria de Massa
OINDP	Medicamento Inalado por via Oral e Nasal
OM	Migração Global (Overall Migration)
PE	Polietileno
PET	Politereflalato de Etileno
PODP	Medicamentos Parentais e Oftálmicos
PP	Polipropileno
PQRI	Instituto de Investigação da Qualidade dos Produtos
QT	Limite de Qualificação
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	Relação Estrutura-Atividade
SCT	Limite de Preocupação de Segurança
SEM/EDX	Microscopia Eletrônica de Varrimento/Energia Dispersiva de Raio X
SPME	Micro-Extração de Fase Sólida
SPME - GC/MS	Micro-extração em Fase Sólida acoplada à Cromatografia Gasosa/Espetrometria de Massa
TD	Desadsorção Térmica
USP	Farmacopeia dos Estados Unidos

Capítulo 1

1. Introdução

1.1. Estrutura da Dissertação

Esta dissertação está organizada em cinco capítulos, cada capítulo aborda uma parte fundamental do tema.

No Capítulo 1 encontra-se um enquadramento do tema, referindo como é realizada a avaliação das embalagens plásticas de produtos cosméticos comparando-a com a metodologia utilizada na indústria farmacêutica e alimentar, dando destaque aos estudos de extraíveis e lixiviáveis assim como de migração em materiais plásticos. Referem-se a respetiva estrutura do estudo

No Capítulo 2, encontra-se uma revisão bibliográfica sobre os estudos realizados em embalagens de plástico, relativamente às embalagens de produtos farmacêuticos e alimentares, com foco nos ensaios de extraíveis e lixiviáveis, de migração global e específica. Referem-se os objetivos deste estudo.

No Capítulo 3 identificam-se e detalham-se as metodologias utilizadas para o desenvolvimento desta dissertação, no que diz respeito às embalagens de plástico utilizadas, aos métodos de migração global e aos estudos de extraíveis e lixiviáveis efetuados.

No Capítulo 4 apresentam-se os resultados obtidos acompanhados com uma discussão dos ensaios realizados.

Por último, no Capítulo 5 estão descritas as principais conclusões do trabalho realizado e referem-se algumas perspetivas que podem ser aplicadas em futuros trabalhos.

1.2. Enquadramento do tema

No decorrer dos últimos anos, foi possível verificar um aumento do interesse tanto pela indústria como pela investigação nas embalagens de plásticos, que sejam simultaneamente menos impactantes no ambiente e mais seguras para o consumidor. De modo geral, um dos materiais mais utilizados para produtos cosméticos,

farmacêuticos e alimentares é o plástico, como por exemplo, o polietileno (PE) e o politereflato de etileno (PET) [1].

Uma embalagem pode ser classificada de acordo com o nível de contacto com o produto. Uma embalagem primária, é uma embalagem que está em contacto direto com o produto e uma secundária, está em contacto com a embalagem primária e assim sucessivamente. O plástico, é considerado uma embalagem primária segura, contudo tanto o plástico como os aditivos que são usados na sua produção, podem migrar da embalagem para o produto. Na indústria alimentar, provou-se que a presença destes componentes em valores superiores aos regulamentados, podem afetar as propriedades organoléticas do produto assim como essencialmente a sua segurança [2].

Mesmo quando a embalagem é fabricada com o mesmo polímero base, a simples modificação dos aditivos durante o processo de produção pode resultar em interações indesejadas entre as formulações e a embalagem, o que, por sua vez, pode levar a reações indesejadas para o consumidor final [3].

Desta forma, a avaliação da segurança das embalagens plásticas utilizadas em produtos cosméticos é uma parte crítica do processo para garantir que esses produtos sejam seguros para os consumidores assegurando que não haja migração de substâncias a partir da embalagem que comprometam a qualidade ou a segurança do produto cosmético [1].

A indústria alimentar desenvolveu uma abordagem prática para estabelecer a interação entre as embalagens plásticas e os alimentos, seguindo, a nível Europeu, as diretrizes das normas da série EN 1186 e do Regulamento (UE) 2016/1416 que estabelecem os requisitos gerais e específicos para avaliação da migração global e específica de materiais plásticos para os alimentos [4].

Por outro lado, a indústria farmacêutica deve cumprir o estabelecido nas Boas Práticas de Fabrico (BPF) e nas regulamentações específicas existentes, como a FDA nos Estados Unidos ou a EMA na União Europeia, que envolve a análise de extraíveis e lixiviáveis por forma a avaliar se as substâncias migram a partir da embalagem quando o produto cosmético é armazenado em condições realistas de uso [5].

A avaliação de grande parte das embalagens plásticas utilizadas na indústria cosmética, é efetuada pela aceitação da declaração de compatibilidade alimentar emitida pelos produtores (Regulamento (EU) N°10/2011 da Comissão), ou seja, pelos estudos de migração projetados para a indústria alimentar, embora sabendo que os produtos cosméticos têm requisitos de segurança específicos e diferentes das embalagens de

alimentos, e suas interações com as embalagens podem ser diferentes dos alimentos. Para avaliar a segurança das embalagens cosméticas é portanto, fundamental seguir os procedimentos para produtos cosméticos, incluindo a realização de ensaios de migração com simuladores apropriados para produtos cosméticos [6, 7, 8].

Apesar desta temática ter demonstrado ser atual, pertinente e uma mais valia para a indústria, existe muito pouca informação que aborde a avaliação das embalagens com simuladores adequados para os cosméticos [1].

1.1.1. Produtos cosméticos e material de embalagem

O Regulamento (CE) N.º 1223/2009 [9] relativo aos produtos cosméticos, tem como objetivo simplificar os procedimentos e uniformizar as normas que são aplicadas na União Europeia, assim como reforçar o quadro regulamentar aplicável aos cosméticos, para reforçar o nível de proteção da saúde humana quando o cosmético é utilizado em condições normais de utilização ou outras previsíveis. Para facilitar o cumprimento destes requisitos, os responsáveis da colocação do produto em circulação no mercado devem proceder a uma minuciosa avaliação de segurança, tendo como base a utilização prevista do produto assim como a sua exposição aos ingredientes [6,9].

Um produto cosmético, segundo o Regulamento anterior é definido como, “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) com os dentes e as mucosas bocais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais.”, deste modo, o Anexo I do mesmo Regulamento dispõe de informações que um relatório de segurança do produto cosmético deve conter [9].

No que diz respeito ao material da embalagem, este define-se como o recipiente que está em contacto direto com a formulação, cujas características são importantes para a segurança do produto cosmético. Muitas informações são obtidas por conhecimentos prévios de combinações de formulações/embalagens similares, que já estejam em circulação no mercado. Todavia os materiais desenvolvidos para o embalamento de géneros alimentícios foram submetidos a meticolosos ensaios, pelo que é utilizada esta experiência e informação para a indústria cosmética [10].

Relativamente às impurezas, vestígios e informações sobre o material de embalagem é necessária informação sobre a pureza das substâncias e misturas, se houver presença de vestígios de substâncias proibidas é necessárias provas da sua inevitabilidade técnica,

assim como as características relevantes do material da embalagem, tendo em atenção à pureza e a estabilidade [9].

Alguns dos fatores que têm impacto na segurança do produto uma vez que ocorre a combinação do material da embalagem com a formulação do produto cosmético e o ambiente exterior, são:

- a) Interação entre o produto cosmético e o material da embalagem;
- b) Propriedades da barreira do material da embalagem;
- c) Composição do material da embalagem que pode incluir substâncias físicas e/ou químicas, como aditivos;
- d) Migração de substâncias de/para o material da embalagem;

As embalagens podem ser compostas por vários componentes diferentes, alguns estão em contacto direto com a formulação cosmética e cada componente pode ser formado de várias matérias-primas diferentes. Em virtude disto, a natureza química dos componentes pode ser conhecida, porém os pormenores das substâncias químicas individuais e dos aditivos que são utilizados para o fabrico muitas vezes são segredos comerciais, o que levanta uma preocupação uma vez que pode ocorrer inevitavelmente migração de componentes não desejados para o produto [6].

Estudos da interação da formulação cosmética e da embalagem primária permitem obter informação sobre a migração de substâncias do material para o produto, apesar disso, não existem procedimentos para os produtos cosméticos. Uma avaliação adequada baseia-se no conhecimento das formulações dos cosméticos e dos materiais das embalagens, aliado aos conhecimentos práticos de peritos e às informações base dos estudos prévios efetuados em embalagens em contacto com géneros alimentícios [10].

As interações recipientes-produto cosmético, é uma das situações mais importantes a ter em conta, uma vez que podem ocorrer interações entre o recipiente e o produto cosmético com o qual está em contacto. De realçar, que qualquer migração que ocorra da embalagem para o produto, pode afetar negativamente a qualidade, a eficácia do produto cosmético e a segurança do consumidor [11].

Acrescenta-se ainda que é um requisito legal ao fim de garantir a segurança dos produtos cosméticos colocados no mercado, estes deverão ser produzidos segundo boas práticas de fabrico” (BPF) (Regulamento (CE) N.º 1223/2009) [6,9].

De forma a fornecer diretrizes à indústria cosmética e às necessidades inerentes e específicas deste sector, surgiu a norma ISO 22716:2007 [5]. Esta norma apresenta uma abordagem abrangente para o sistema de gestão da qualidade da cadeia produtiva que

envolve o fabrico, a embalagem, o controlo da qualidade, o armazenamento e transporte de produtos cosméticos. Esta norma está alinhada com outros sistemas de gestão da qualidade, tais como a ISO 9001, o que assegura uma fácil integração com estes sistemas. A introdução da ISO 22716:2007 marca um grande passo na edição de uma norma internacionalmente reconhecida para a segurança de produtos cosméticos [5].

1.1.2. Produtos Farmacêuticos – Estudos de Extraíveis e Lixiviáveis

Na indústria farmacêutica é utilizada uma vasta gama de materiais, tais como, o vidro, metais, ligas ou polímeros tanto sintéticos como naturais que se destinam ao fabrico de embalagens e dispositivos médicos. O material mais utilizado é o polímero que genericamente é definido como plástico. Os sistemas de embalagem de plástico que são usados na indústria farmacêutica incluem ampolas, sacos, blisters, frascos, inaladores, entre muitos outros [12].

Os plásticos que são utilizados para o sistema de embalagens de medicamentos e dispositivos médicos, são compostos por polímeros que possuem uma vasta gama de massas moleculares e normalmente incluem aditivos como plastificantes, estabilizadores, lubrificantes, antioxidantes, corantes, entre outros. Os medicamentos podem interagir com os materiais plásticos das embalagens com as quais estão em contacto. Podemos considerar que as cinco interações principais são as seguintes [12]:

- a) Adsorção: parte do medicamento fica retida ou concentrada na superfície de contacto de um componente presente no material da embalagem.
- b) Absorção: após ocorrer a adsorção, a substância pode penetrar na superfície e migrar para o interior do material.
- c) Permeação: a absorção adicional pode levar à migração de uma substância através do material da embalagem, para a superfície que não está contacto com o produto ou pode mesmo ultrapassar a barreira de contacto.
- d) Lixiviação: as substâncias podem transferir-se ou migrar de um material de contacto para o medicamento.
- e) Extração: é um processo de migração intenso, em que um solvente dissolve determinados componentes químicos do material em que está em contacto, provocando assim alguma interação química e modificando as suas propriedades.

De uma forma mais resumida, os extraíveis são compostos que podem ser extraídos dos componentes da embalagem ou dispositivo médico ou das superfícies do sistema de

fecho dos produtos, na presença de solventes ou de condições adequadas. Os extraíveis, são considerados entidades químicas que podem ser extraídas de componentes, tais como válvulas de plástico, vedantes, e de sistemas de fecho da embalagem, em condições laboratoriais, utilizando solventes adequados em condições rigorosamente definidas [13].

Por sua vez, os lixiviáveis são compostos que se encontram presentes no medicamento devido à lixiviação que ocorreu dos componentes do sistema de fecho do produto. A lixiviação pode ocorrer devido à formulação ou por componentes presentes na formulação. As substâncias lixiviáveis são geralmente um subconjunto de substâncias extraíveis ou que derivam diretamente ou indiretamente destas [14].

Como forma de avaliar a compatibilidade do material da embalagem com o medicamento ou com a substância ativa procede-se ao estudo de extraíveis e lixiviáveis [15].

Para avaliar a compatibilidade dos estudos de extraíveis/lixiviáveis, podemos considerar dois aspetos fundamentais:

1. Identificação da substância que uma vez identificada é possível estabelecer o comportamento, as características e as propriedades dessa substância.
2. Concentração da substância, no medicamento e no meio de contacto, uma vez que a extensão do efeito de uns extraíveis ou lixiviáveis para uso adequado está diretamente relacionada com a quantidade da substância que é, ou pode ser lixiviada.

Foram propostas e devidamente justificadas classes de identificação, o grupo de trabalho PQRI – Instituto de Investigação da Qualidade dos Produtos, no seu documento de “*Limites de Segurança e melhores práticas para extraíveis e lixiviáveis em medicamentos inalados por via oral e nasal*”, três níveis de identificação, tentativa, confiança e confirmação, onde é possível fornecer as diretrizes necessárias para estabelecer quais os dados analíticos necessários para atingir e justificar adequadamente cada nível de identificação. Esta classificação, foi baseado na monografia da USP, Farmacopeia dos Estados Unidos, sobre extraíveis, nomeadamente o número <1663> [13].

São utilizadas várias técnicas para ser possível garantir uma avaliação segura, fidedigna e completa do perfil dos extraíveis, uma vez que nenhuma técnica analítica isolada é suficiente para detetar e/ou identificar todos os extraíveis possíveis de um determinado componente da embalagem. As técnicas analíticas devem possuir uma deteção específica do composto, isto é, o detetor deve fornecer informações exclusivas sobre a estrutura molecular química, para além disso a resposta do detetor deve ser proporcional à

quantidade de cada substância extraível de modo a que os perfis de substâncias extraíveis sejam quantitativos [5].

As técnicas analíticas habitualmente utilizadas nos estudos de extraíveis e lixiviáveis são uma combinação de cromatografia com espectrometria de massa, por exemplo, cromatografia gasosa/espectrometria de massa, GC/MS; cromatografia líquida/espectrometria de massa, LC/MS [13].

1.1.3. Produtos Alimentares – Estudos de Migração

As embalagens plásticas que armazenam os alimentos, são necessárias não só para proteger os géneros alimentícios do ambiente exterior, como para fornecer informações sobre os produtos. Estas embalagens são fabricadas com materiais que entram diretamente em contacto com os alimentos, incluem tipos de plástico, como o polietileno (PE), o polipropileno (PP) e o politereftalato de etileno (PET) sendo amplamente utilizados em aplicações de contacto com os alimentos devido às suas excelentes propriedades químicas e físicas. Durante o processo de fabrico dos materiais plásticos, são adicionados monómeros, aditivos e corantes [16].

Os materiais que entram em contacto com os alimentos podem ser testados quanto à sua adequação antes de serem utilizados, para isto, recorre-se ao uso de simuladores cujas propriedades de migração são às diversas categorias dos géneros alimentícios. Os simuladores estão descritos no Regulamento (UE) 2016/1416 [4], estes são sujeitos às piores condições previstas para se proceder à sua avaliação, para a realização dos ensaios. Existem quatro métodos para este efeito: método de exposição por enchimento, método de imersão total, método de exposição numa célula e método de exposição numa bolsa [4,17].

Os estudos de migração para materiais plásticos consistem na migração global e específica. O limite de migração global (LMG) é a quantidade máxima permitida de substâncias não voláteis libertadas de um material ou objeto para os simuladores alimentares. A quantidade de migração global deve ser devidamente controlada para garantir a segurança dos alimentos [16, 18].

Relativamente ao valor do limite de migração global (LMG), é possível o fabrico de materiais plásticos que não libertem quantidades superiores a 10 miligramas de substância por dm^2 de área superficial do material em contacto com os alimentos (mg/dm^2). O limite de migração específica (LME), é expresso em miligramas de

substância por quilograma de alimento (mg/kg), é aplicável um limite de migração específica genérico de 60 mg/kg [18].

Capítulo 2

2. Estudos em embalagens plásticas

2.1. Extraíveis e lixiviáveis em embalagens de produtos farmacêuticos

Na indústria farmacêutica, durante o fabrico, o embalamento, a armazenagem, a distribuição e administração, as formas de dosagem e os seus constituintes têm uma certa probabilidade de entrar em contacto com os componentes e materiais de composição do equipamento de fabrico e das embalagens, bem como com os componentes e sistemas de embalagem primária e secundária. O contacto é resultante de interações entre a forma de dosagem e os componentes e materiais, uma dessas interações intitula-se como migração ou lixiviação de substâncias de qualquer um destes componentes e materiais para a dosagem, como consequência desta interação o utilizador recebe a quando da sua exposição e administração do medicamento. O utilizador pode também ser exposto a substâncias adversas diretamente pela embalagem. As substâncias lixiviáveis, são motivo de preocupação por representarem um elevado risco de compatibilidade para o medicamento e devido ao risco de segurança para com o utilizador [19].

O sistema de embalagem do produto farmacêutico, para ser considerado adequado para ser utilizado e colocado em circulação no mercado, necessita que os seus materiais de composição satisfaçam certos critérios, tais como: propriedades químicas, toxicológicas, físicas, morfológicas e mecânicas. As normas, diretrizes e regulamentos são fundamentais para as embalagens serem classificadas como adequadas e se estão em cumprimento dos requisitos necessários [14].

Com base na USP <1663> o termo “extraíveis” é definido como uma entidade química orgânica ou inorgânica que é libertada de um sistema de embalagens farmacêutica, componente de embalagens ou do material de construção da embalagem para um solvente de extração, sobre condições laboratoriais (solvente, temperatura) que podem acelerar as condições normais de armazenamento e utilização da dosagem embalada. Os próprios extraíveis, ou mesmo substância que derivam dos extraíveis, têm o potencial de lixiviar para um medicamento nas condições normais de armazenamento e utilização, torna-se assim um lixiviável [19].

Os estudos de extraíveis são essenciais para:

- Caracterizar sistemas de embalagem, componentes de embalagem, componentes de dispositivos médicos, componentes de fabrico e os seus materiais de construção.
- Compreender os efeitos de vários processos de fabrico (por exemplo, esterilização) nos componentes da embalagem e nos seus potenciais lixiviáveis.
- Estabelecer o pior perfil potencial de lixiviáveis de forma a facilitar os estudos de lixiviáveis, o desenvolvimento de especificações e critérios de aceitação de lixiviáveis e a avaliação/qualificação da segurança de lixiviáveis potenciais e reais.
- Facilitar a avaliação da exposição do doente a entidades químicas resultantes do contacto direto entre o(s) tecido(s) corporal(is) do utilizador (a boca, a mucosa nasal) e um componente de um dispositivo médico da embalagem ou da combinação de produtos (bocal de plástico de um inalador).
- Facilitar as investigações sobre a(s) origem(s) dos lixiviáveis identificados no qual a sua presença pode provocar problemas de qualidade e/ou segurança no produto que já se encontra comercializado.

Por sua vez, o termo lixiviáveis é definido como entidade química orgânica e inorgânica adversa que se encontra presente num medicamento embalado, isto porque foram lixiviáveis para o medicamento a partir do sistema de embalagem, componente da embalagem ou do material de construção da embalagem nas condições normais de armazenamento e utilização, quando foram sujeitos a estudos que aceleraram o a estabilidade do medicamento. Os lixiviáveis provêm da embalagem, por esse motivo não estão relacionados com o medicamento em si ou com os seus ingredientes. Os lixiviáveis provêm da embalagem primária ou secundária, uma vez que esta serve de barreira entre o medicamento embalado e outras fontes potenciais de entidades químicas adversas. Os lixiviáveis são normalmente um subconjunto dos extraíveis ou são derivados dos extraíveis [19].

Os estudos de lixiviáveis são essenciais para [20]:

- Facilitar o estabelecimento de correlações qualitativas e quantitativas entre lixiviáveis e extraíveis em medicamentos, quando associadas a uma ou mais avaliações de extraíveis adequadas.

- Estabelecer o pior perfil possível de lixiviáveis de um medicamento, de modo a facilitar o desenvolvimento de especificações e critérios de aceitação de lixiviáveis de medicamentos e a avaliação/qualificação da segurança dos lixiviáveis.
- Identificar os níveis de acumulação de lixiviáveis de medicamentos durante o prazo de validade de um determinado medicamento.
- Facilitar as investigações sobre a(s) origem(s) dos lixiviáveis identificados cuja presença provoca resultados não admitidos para um medicamento comercializado.

Depois de se obter o extraível, o objetivo seguinte é efetuar a sua caracterização química completa. Conforme a definição de limite, que corresponde a um nível específico no qual uma entidade química individual extraída a ser caracterizada, deve de se basear nas considerações de segurança, usando o limite de preocupação de segurança (SCT). As considerações de segurança incluem os níveis de aditivos químicos que se encontram presentes e são conhecidos tanto na formulação como do material e nas considerações tecnológicas. Tem que se ter em conta a sensibilidade conhecida ou determinada de um instrumento ou método analítico.

A caracterização de extraíveis é um passo fundamental que deve permitir a realização dos objetivos gerais da avaliação dos extraíveis [19].

De acordo com o nível de preocupação, a avaliação de segurança do sistema de embalagem é realizada de diferente modo, por exemplo para produtos que demonstrem um baixo nível de preocupação relativamente à sua via de administração (comprimidos orais) a sua conformidade é assegurada através dos regulamentos relativos ao contacto de embalagens com os géneros alimentícios, porém se estivermos perante um produto que apresente um elevado nível de preocupação (produtos de inalação, injetáveis) estes são avaliados através de estudos de extraíveis e/ou lixiviáveis [14].

Estabelecer limites de segurança para impurezas químicas e para as substâncias lixiviáveis em produtos como medicamentos e géneros alimentícios, são uma garantia de saúde pública. Foram estabelecidos limites cientificamente sólidos que permitem a identificação e avaliação do nível de risco dos compostos em causa. O Grupo de Trabalho sobre Lixiviáveis e Extraíveis, PQRI [12] em colaboração com a FDA- Food and Drug Administration, desenvolveram limites de segurança aplicáveis para extraíveis e lixiviáveis em medicamentos inalados por via oral e nasal (OINDP) [21].

Estabeleceu-se um Limite de Preocupação de Segurança (SCT) e um Limite de Qualificação (QT) para lixiviáveis, um Limite de Avaliação Analítica para extraíveis e lixiviáveis, processos para aplicar estes limites e melhores práticas para selecionar

componentes do sistema de fecho de embalagens OINDP, assim como realizar estudos de extração controlados, estudos de lixiviáveis e testes de rotina de extraíveis [21].

QT é o limite abaixo um determinado lixiviável não é considerado cancerígeno, ou seja, não se considera para a qualificação da segurança nem par avaliações toxicológicas, a não ser que o lixiviável apresente preocupações em termos da sua relação estrutura atividade (SAR). Valores inferiores ao SCT a identificação dos lixiviáveis deixa de ser necessária, o mesmo se aplica se valores abaixo do QT os lixiviáveis que não apresentem alertas estruturais de carcinogenicidade ou de irritação não se constitui necessário uma avaliação específica do risco do composto [21].

O Limite de Avaliação Analítica (AET), atua como um guia crítico de referência a partir do qual se inicia a identificação de um lixiviável ou extraível específico, sendo este depois comunicado para avaliação toxicológica. O AET para um OINDP deriva diretamente do SCT [13].

Sendo o SCT um limite de segurança abaixo do qual uma substância lixiviável possuir uma dose tão reduzida, as preocupações de segurança podem ser consideradas negligenciáveis, uma vez que não apresentam efeitos tóxicos, tanto cancerígenos como não cancerígenos. Um dos desafios significativos reside em tornar este limite de segurança num dado analiticamente útil, como por exemplo o AET. Sendo este um limite analiticamente útil fornece informações e mecanismo que permitem definir os níveis a que os lixiviáveis e extraíveis devem ser identificados, analisados e avaliados, por esta razão desenvolveu-se algumas etapas para tornar o SCT numa ferramenta essencial para iniciar o processo de pesquisa, conforme apresentado na Figura 1 [13].

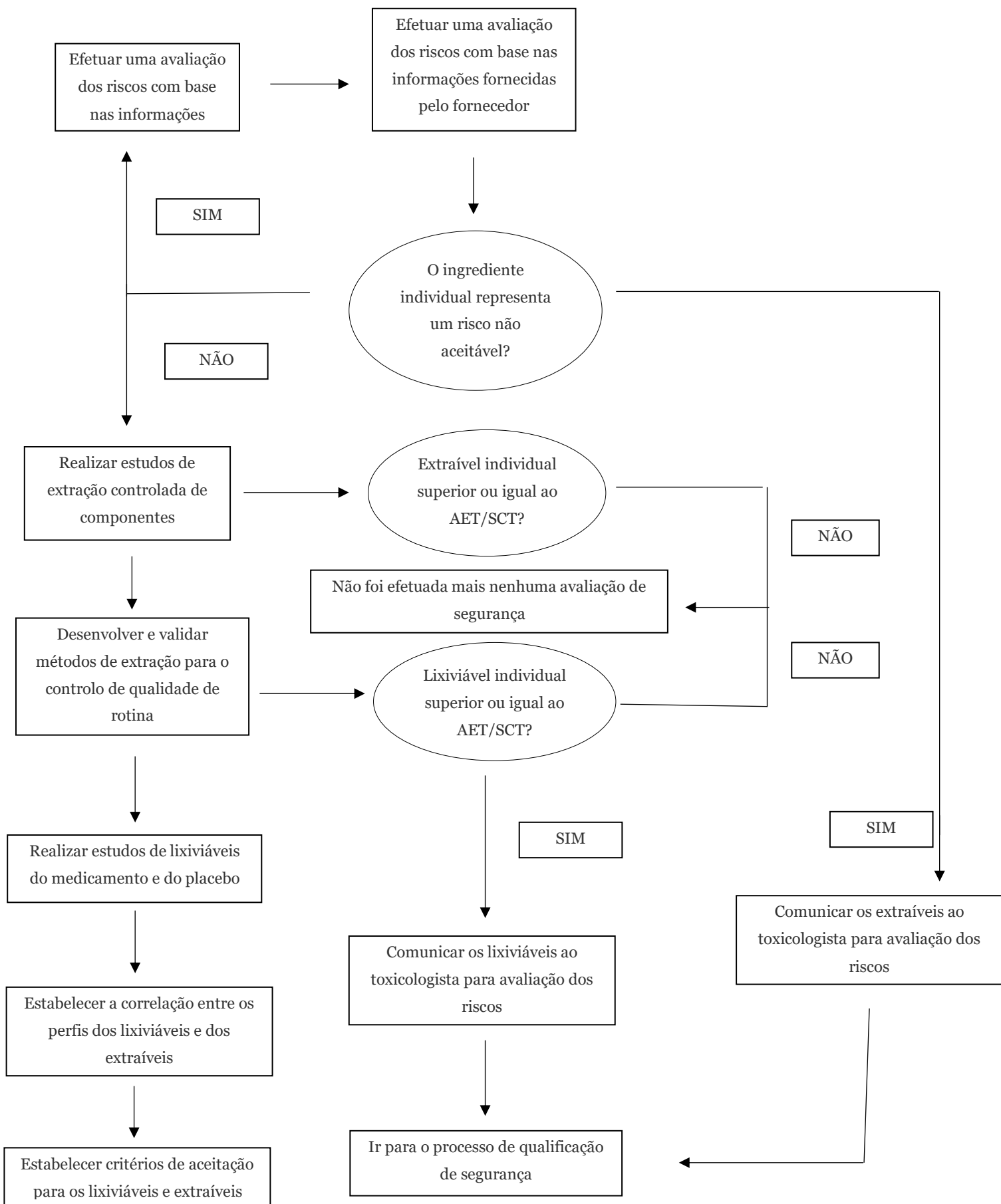


Figura 1. Processo de desenvolvimento para a avaliação de extraíveis/lixiviáveis no OINDP [22](*adaptado*).

Sucintamente, o AET para os extraíveis é determinado através da conversão do SCT, que se refere à exposição diária para a quantidade por unidade, temos como exemplo, $\mu\text{g}/$ recipiente para um inalador de dose média (MDI). Pode ser realizado, utilizando a configuração do medicamento, ou seja, tendo em conta a dose máxima recomendada por dia, as atuações por dose e as atuações por recipiente. O valor que resulta é definido como “AET estimado”, este valor é então ajustado de acordo com um fator de incerteza para ser possível gerar o valor de “AET final”. O fator de incerteza, tem em consideração a resposta analítica para cada composto, com o método determinado, ficando dependente da natureza do composto e das concentrações, que não podem ser determinadas com base em padrões de referência autênticos [22].

Os materiais que apresentem valores de extraíveis acima do AET, devem de ser identificados, para isso recorre-se a um processo de identificação previamente definido. De um modo ideal, este processo deveria permitir vários níveis de identificação, porém é bastante improvável que seja possível identificar totalmente todos os extraíveis que apresentem valores superiores ao AET. Desse modo o Grupo de Trabalho PQRI, apresentou uma proposta para ser possível obter um sistema para a avaliação do perfil de extraíveis, via Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massa (GC/MS) e por Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa (LC/MS). Os dados obtidos via estas metodologias analíticas, são agrupados por “Categorias de Identificação”, que se apresentam na Tabela 1 [19,20] :

- Uma “Tentativa de Identificação”, significa que foram obtidos dados, que são consistentes apenas para uma classe de molécula. Estão disponíveis informações como a categoria A ou D.
- Uma “Identificação de Confiança”, significa que a Tentativa de identificação foi reforçada com informações confirmatória adicionais e suficientes para excluir todas as estruturas que não sejam estritamente relacionadas. Se a tentativa de identificação (A e/ou D) fosse acrescida por B, C ou F, tendo em conta que quanto mais informação confirmatória se obter, maior é o nível de confiança.
- Uma “Identificação Confirmada”, significa que depois de ponderadas todas as evidências é confirmado que a entidade em questão é efetivamente a identificação fornecida. Embora seja possível que uma identificação de extrema confiança possa cumprir a norma implícita na preponderância de provas (por exemplo, ter A, B, C, E e F), o único meio de fornecer uma identificação confirmada é através da correspondência do espectro de massa e do tempo de retenção com um composto de referência autêntico (categoria E).

Tabela 1. Identificação das categorias com base nos dados de GC/MS e LC/MS para identificação da estrutura

Categoria	Dados como base de suporte
A	Comportamento da fragmentação por espectrometria de massa/interpretação especializada do espectro de massa
B	Confirmação do peso molecular
C	Confirmação da composição elementar
D	O espectro de massa corresponde ao espectro da biblioteca automatizada ou da literatura
E	O espectro de massa e o índice de retenção cromatográfica correspondem ao composto de referência autêntico
F	Informação espectral de apoio de um método ortogonal (por exemplo, RMN)

2.1.1 Estudo de extraíveis

A extração pode ser executada de diversos modos, para tal é necessário que os meios para a extração correspondam aos objetivos propostos para a avaliação dos extraíveis. As técnicas mais comuns de extração laboratorial são [19]:

- Imersão em solvente – nesta técnica o objeto de ensaio é mantido imerso no solvente de extração orgânico ou aquosos por um certo período a temperaturas abaixo do seu ponto de ebulição.
- Refluxo – o objeto de ensaio está imerso num solvente, que se encontra em ebulição por um determinado período.
- Soxhlet – o produto em estudo é colocado no reservatório de vidro do aparelho do Soxhlet, este é lentamente preenchido com o solvente redistilado a partir de um sistema balão/condensador em ebulição, o solvente de extração (que contém os extraíveis) é colocado de novo no balão que se encontra em ebulição, assim o processo recomeça as vezes que forem necessárias até se atingir o equilíbrio.
- Recipiente fechado – o objeto em estudo e o respetivo solvente de extração são fechados num recipiente capaz de suportar temperaturas e pressões elevadas, posteriormente é colocado numa autoclave e aquecido com o vapor durante um período de tempo estabelecido.
- Sonicação – o produto em estudo e o respetivo solvente de extração são colocado num recipiente de vidro e imensos parcialmente em água, sendo colocados dentro de um banho de ultra-sons.

Cada técnica de extração possui as suas vantagens e limitações. Pode-se referir que a extração por refluxo é a técnica mais eficiente e muito rigorosa, o que pode resultar na

decomposição térmica de certos extraíveis orgânicos. No caso da sonicação, o seu poder de extração pode ser difícil de controlar e devido ao seu ponto de ebulição relativamente elevado, a água possui uma performance baixa em refluxo e Soxhlet, mas relativamente positiva no recipiente fechado [19].

Foram definidos alguns procedimentos para os ensaios de extraíveis, nomeadamente pelo Grupo PQRI. As extrações recorrem a três solventes distintos, em que cada um representa uma gama de polaridade específica:

- Cloreto de metileno (diclorometano);
- 2-propanol (isopropanol, IPA);
- Hexano (n-hexano).

Alguns medicamentos parentais e oftálmicos (PODP) são soluções aquosas, por isso inclui-se solventes aquosos adicionais [23]:

- Água a pH 2,5 (mistura HCL/KCL), uma vez que alguns produtos terapêuticos possuem um pH inferior a 2,5;
- Água a pH 9,5 (tampão fosfato), uma vez que alguns produtos terapêuticos possuem um pH superior a 9,5;
- Água/IPA razão 1:1, simula formulações aquosas que contêm agentes solubilizantes, permite a análise de tendência (apenas com IPA ou água).

2.1.2. Estudo de lixiviáveis

Os estudos de lixiviação possibilitam o conhecimento detalhado da composição qualitativa e quantitativa de um perfil específico de lixiviáveis ao longo do prazo de validade de um produto. Para realizar esta análise, são utilizadas técnicas analíticas avançadas, como a cromatografia gasosa e a cromatografia líquida de alta eficiência, que são combinadas com espectrometria de massa. No caso de compostos voláteis, é utilizada a metodologia de Headspace acoplada à GC/MS. Estas técnicas têm sensibilidade e a especificidade que permitem a caracterização dos compostos químicos identificados nas amostras de lixiviáveis.

Os métodos de Cromatografia gasosa/Deteção de ionização por chama (GC/FID) e Cromatografia líquida/deteção ultravioleta (LC/UV ou HPLC/UV), são métodos baseados em técnicas que não são específicas para compostos, porém com a validação

adequada, também podem ser utilizados. Na subsecção 2.4.1 são abordadas estas técnicas [20].

2.2. Migração Global em embalagens de produtos alimentares

Os protocolos analíticos adequados para os estudos de migração de embalagens plásticas, têm em consideração o potencial de transferência dos componentes do material ou objeto que entra em contacto com os alimentos para a matriz alimentar que compreende os aspetos nutricionais e físicos que afetam a digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes [17].

O grau de migração, depende de vários fatores, nomeadamente do tipo de material, da natureza do alimento, da temperatura a que é sujeito e do período de contacto. Com o intuito de normalizar os fatores que influenciam a migração, nos testes de migração global e específica, as condições de contacto de tempo e temperatura são definidas de acordo com as condições reais a que o material se encontra em contacto com o alimento, seguindo o Regulamento (UE) N° 10/2011 [18] que, mais tarde foi modificado e corrigido pelo Regulamento (EU) N° 2016/1416 O [4,18].

Foram estipulados limites de migração nalgumas substâncias no seguimento da sua avaliação toxicológica, os ensaios de conformidade com estes limites estabelecidos podem ser efetuados de diversos modos. O próprio alimento pode ser alvo de estudo, o material ou objeto que se encontra em contacto com os alimentos pode ser testado antes deste ser utilizado, assim se garante que não contem resíduos que possam migrar a níveis não admitidos. De um modo exclusivo para os materiais que entram em contacto com os alimentos, o material ou objeto em causa é testado para se provar se é adequado antes da sua utilização, recorrendo a simuladores alimentares que se destinam a simular as propriedades de migração das categorias dos alimentos [17].

A Diretiva 82/711/CEE do Conselho [24], foi pioneira no que diz respeito às regras de base necessárias à verificação da migração dos constituintes dos materiais e objetos de matéria plástica destinados a entrar em contacto com os géneros alimentícios.

Um simulador alimentar, é utilizado como meio de ensaio representativo dos alimentos, e reproduz a migração dos materiais em contacto com os alimentos. A Tabela 2 apresenta a lista dos simuladores alimentares utilizados na averiguação da conformidade dos materiais e objetos de matéria plástica que ainda não se encontram em contacto com os géneros alimentícios, de acordo com o Regulamento (EU) N° 2016/1416 [4].

Tabela 2. Lista de simuladores alimentares

Simulador alimentar	Abreviatura
Etanol a 10% (v/v)	Simulador alimentar A
Ácido acético a 3% (m/v)	Simulador alimentar B
Etanol a 20% (v/v)	Simulador alimentar C
Etanol a 50% (v/v)	Simulador alimentar D1
Qualquer óleo vegetal que contenha menos de 1 % de matérias insaponificáveis	Simulador alimentar D2
Poli(óxido de 2,6-difenil-p-fenileno), granulometria 60-80 mesh, dimensão dos poros 200 nm	Simulador alimentar E

Sumariamente, os simuladores alimentares A, B e C são atribuídos aos géneros alimentícios com carácter hidrofílico e que podem extrair substâncias hidrofílicas.

O simulador B, deve ser utilizado para os alimentos com um pH inferior a 4,5. O simulador alimentar C substitui os alimentos alcoólicos com um teor de álcool até 20% bem como os alimentos com um teor importante de ingredientes orgânicos que os tornam mais lipofílicos.

Os simuladores alimentares D1 e D2, são utilizados para alimentos com carácter lipofílico e que podem extrair substâncias lipofílicas. O simulador D1 deve ser utilizado para alimentos alcoólicos com um teor de álcool superior a 20% e para emulsões de óleo em água. O simulador alimentar D2, usa-se para alimentos que contêm gorduras livres à superfície. O simulador alimentar E, destina-se aos ensaios de migração específica para alimentos secos [18].

Os ensaios de migração global devem ser realizados em condições de ensaio normalizadas, para esse efeito existem 7 condições de ensaio, desde a *Overral Migration* (OM) OM1 até à OM7, mais duas condições OM8 e OM9 que são ensaios de substituição do OM7 com o simulador alimentar D2, quando este simulador alimentar não for tecnicamente viável, a Tabela 3 identifica as condições de ensaio e as respetivas condições de contacto com os alimentos para cada ensaio [4].

Sempre que possível, nos ensaios de migração global o material ou objeto e os simuladores alimentares são expostos a condições que simulem as piores condições possíveis de utilização do material ou objeto em estudo.

Para mais fácil interpretação da informação representada na Tabela 3, ficam algumas considerações de que no ensaio OM2, esta abrange as mesmas condições de contactos com os géneros alimentícios que estão descritos tanto no ensaio OM1 e OM3. O ensaio OM5 possui as mesmas condições de ensaio que estão inumeradas para o ensaio OM1, OM2, OM3 e OM4, representando assim as condições mais desfavoráveis para todos os simuladores alimentares que tiverem em contacto com poliolefinas.

O ensaio OM6 partilha das mesmas condições de contacto com alimentos que o ensaio OM1, OM2, OM3, OM4 e OM5, representa as condições mais desfavoráveis para os simuladores alimentares A, B e C que estão em contacto com não-poliolefinas.

O ensaio OM7 abrange as mesmas condições de contacto com os alimentos que estão descritos no ensaio OM1, OM2, OM3, OM4 e OM5, representa as condições mais desfavoráveis para os simuladores alimentares gordos que entram em contacto com não-poliolefinas. Se o ensaio OM7 não foi exequível para o simulador alimentar D2, o ensaio pode ser substituído [4].

Tabela 3. Condições de ensaio normalizadas de migração global

Número de ensaio	Tempo de contacto em dias [d] ou horas [h] à temperatura de contato em °C	Condições de contacto com os alimentos
OM1	10 d a 20 °C	Contacto com alimentos congelados ou refrigerados.
OM2	10 d a 40 °C	Armazenamento prolongado à temperatura ambiente ou inferior, incluindo embalagem em condições de enchimento a quente e/ou aquecimento a uma temperatura T em que $70\text{ °C} \leq T \leq 100\text{ °C}$ durante um máximo de $t = 120/2 \wedge [(T-70)/10]$ minutos.
OM3	2 h a 70 °C	Condições de contacto com os alimentos que envolvam o enchimento a quente e/ou o aquecimento a uma temperatura T em que $70\text{ °C} \leq T \leq 100\text{ °C}$ durante um máximo de $t = 120/2 \wedge [(T-70)/10]$ minutos, não seguido de armazenagem prolongada à temperatura ambiente ou refrigerada.
OM4	1 h a 100 °C	Aplicações a quente para todos os tipos de géneros alimentícios a temperaturas até 100 °C.
OM5	2 h a 100 °C ou em refluxo ou alternativamente 1 h a 121 °C	Aplicações a quente a temperaturas até 121 °C.

Tabela 3. Condições de ensaio normalizadas de migração global (continuação)

OM6	4 h a 100 °C ou em refluxo	Condições de contacto com alimentos a temperaturas superiores a 40 °C e com alimentos aos quais o ponto 4 do Anexo III atribui os simuladores alimentares A, B, C ou D1.
OM7	2 h a 175 °C	Aplicações quentes com alimentos gordos em condições superiores a OM5.

Os ensaios de migração global podem ser realizados por quatro diferentes metodologias: exposição por enchimento, imersão total, exposição numa célula e exposição numa bolsa. O tipo de ensaio escolhido depende da forma e da dimensão do material ou objeto que é sujeito aos ensaios de migração global [17].

Apresenta-se uma breve descrição de cada uma das metodologias:

- No ensaio exposição numa célula de migração, como o nome indica recorre-se à utilização de uma célula, apenas uma superfície do material fica em contacto com o simulador.
- No ensaio de exposição numa bolsa, este é aplicável a apenas uma fase da bolsa estar em contacto com o simulador, recorre-se a este tipo de ensaios em artigos planos que possuam uma força de fecho suficiente para ser possível criar bolsas duráveis. A razão superfície/volume na bolsa é de 2 dm² de material para 100 ml de simulador alimentar.
- No ensaio por imersão total, cortam-se as amostras em tamanho de cerca de 1 dm² e imerge-se no simulador alimentar, ambas as superfícies da amostra ficam em contacto com o simulador.
- No ensaio de exposição por enchimento a embalagem se for em formato de recipiente é preenchida com o simulador alimentar, uma vez que é um modo mais conveniente, porém se se tratar de recipientes muito grandes, este ensaio não é praticável até que se fabriquem recipiente mais pequenos para o ensaio.

2.3. Migração específica em embalagens de produtos alimentares

A migração específica é definida como a quantidade de um componente ou substância específica que migra do material em contacto com os alimentos para o simulador alimentar ou para o alimento durante o contacto.

O ensaio de migração específica é usado para avaliar se as substâncias químicas específicas presentes na embalagem migram ou transferem-se para o produto embalado. É realizado para identificar e quantificar a migração de compostos específicos, como aditivos, pigmentos, plastificantes ou outros materiais da embalagem para o conteúdo, e utiliza técnicas analíticas com sensibilidade elevada, como a cromatografia ou espectrometria.

Na escolha do simulador alimentar, para proceder ao ensaio de migração específica de materiais e objetos que ainda não se encontram em contacto com os alimentos, recorreremos à Tabela 2, onde estão representados os simuladores alimentares. Os materiais ou objetos que entram em contacto com todos os tipos de alimentos, devem de ser submetidos a ensaio utilizando o simulador alimentar A, B e D2. Porém se não estiverem presentes substâncias suscetíveis de reagir com simuladores alimentares ou alimentos ácidos pode-se omitir o ensaio com o simulador B.

Na escolha das condições de contacto ao usar o simulador alimentar, temos de ter em consideração que a amostra deve ser colocada em contacto com o simulador alimentar de modo a representar as condições de utilização mais desfavoráveis, tanto no tempo de contacto como na temperatura de contacto, que estão expostas na Tabela 4 e Tabela 5, respetivamente [4,18].

Tabela 4. Condições do tempo de contacto.

Tempo de contacto nas condições de utilização mais desfavoráveis	Tempo de ensaio
$t \leq 5 \text{ min}$	5 min
$5 \text{ min} < t \leq 0,5 \text{ hora}$	0,5 hora
$0,5 \text{ hora} < t \leq 1 \text{ hora}$	1 hora
$1 \text{ hora} < t \leq 2 \text{ horas}$	2 hora
$2 \text{ horas} < t \leq 6 \text{ horas}$	6 hora
$6 \text{ horas} < t \leq 24 \text{ horas}$	24 horas
$1 \text{ dia} < t \leq 3 \text{ dias}$	3 dias
$3 \text{ dias} < t \leq 30 \text{ dias}$	10 dias
Mais de 30 dias	(*)

Notas:

(*) Consultar condições específicas [4].

Tabela 5. Condições da temperatura de contacto.

Condições de contacto nas condições de utilização mais desfavoráveis	Condições de ensaio
Temperatura de contacto °C	Temperatura de ensaio
$T \leq 5$	5
$5 < T \leq 20$	20 °C
$20 < T \leq 40$	40 °C
$40 < T \leq 70$	70 °C
$70 < T \leq 100$	100 °C ou (* ¹)
$100 < T \leq 121$	121 °C (* ²)
$121 < T \leq 130$	130 °C (* ²)
$130 < T \leq 150$	150 °C (* ²)
$150 < T \leq 175$	175 °C (* ²)
$T > 175$	(* ²)

Notas:

(*¹) Temperatura de refluxo

(*²) A temperatura só deve ser utilizada para os simuladores alimentares D2 e E. Se o material é aquecido sob pressão, pode recorrer-se à migração sob pressão à temperatura relevante. No caso dos simuladores alimentares A, B, C e D1 o ensaio pode ser substituído por um ensaio a 100 °C ou à temperatura de refluxo durante um período de quatro vezes superior ao que está pré-definido de acordo com as condições da Tabela 5.

A análise da migração específica para o alimento ou simulador alimentar é realizada através de um método analítico adequado. A abordagem analítica depende de vários fatores [17]:

- da volatilidade da(s) substância(s);
- da polaridade da(s) substância(s);
- da natureza do alimento ou do simulador alimentar;
- do nível de determinação;
- os grupos funcionais da(s) substância(s) (considerados para definir o método de deteção).

2.4. Metodologias analíticas

Os ensaios de migração específica permitem a identificação e quantificação de substâncias específicas que podem migrar da embalagem para o produto, enquanto os ensaios de lixiviáveis avaliam a libertação global de componentes da embalagem, independentemente de sua identidade. Por outro lado, os estudos de extraíveis procuram identificar as substâncias que podem ser extraídas da embalagem.

Todos eles, envolvem a utilização de técnicas analíticas, como cromatografia, espectrometria de massa, espectroscopia do infravermelho, entre outras, para caracterizar esses componentes.

2.4.1. Métodos analíticos por grupo de compostos

O Grupo de Trabalho PQRI, considera alguns métodos analíticos validados, que permitem detetar, identificar e quantificar os extraíveis. Estas técnicas estão categorizadas para os seguintes grupos de compostos [12]:

1. Grupos individuais de extraíveis orgânicos:
 - a) Cromatografia Gasosa / Espetrometria de Massa (GC/MS).
 - b) Cromatografia Líquida / Espetrometria de Massa (LC/MS).
 - c) Cromatografia líquida/deteção por feixe de díodos (LC/DAD ou HPLC/DAD).
2. Matérias orgânicas extraíveis individuais:
 - a) Cromatografia gasosa/Deteção de ionização por chama (GC/FID)
 - b) Cromatografia líquida/deteção ultravioleta (LC/UV ou HPLC/UV).
3. Extraíveis orgânicos de forma não específica:
 - a) Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).
4. Extraíveis inorgânicos:
 - a) Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP/MS).

- b) Espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado (ICP/OES).
- c) Microscopia Eletrónica de Varrimento/Energia Dispersiva de Raios X (SEM/EDX).

2.4.2. Método de extração térmica direta

Esta técnica de análise consiste na extração de COVs ou COSVs diretamente da embalagem em estudo, por meio de calor direto, sendo utilizado normalmente para extrair composto orgânicos a partir de sólidos ou líquidos mais complexos, sendo assim possível a identificação e quantificação das substâncias. O método de Extração Térmica Direta contempla algumas etapas [25]:

- A amostra deve ser preparada de acordo com as condições do ensaio, pode ter de ser cortada ou moída de modo a aumentar a área de superfície disponível para ocorrer a extração.
- Introduce-se a amostra ao sistema de extração, por normal é um forno ou uma câmara de aquecimento.
- Através de um sistema de captura que se encontra ligada ao sistema de extração é possível recolher os vapores que foram libertados, sendo estes direcionados para um detetor para posterior análise.
- A análise ocorre por uma técnica analítica, por GC ou por LC, onde é possível a identificação e quantificação dos componentes que estão presentes na amostra em estudo.
- Os dados obtidos da técnica analítica são analisados, de modo a determinar a composição e concentração dos componentes.

Esta metodologia permite analisar substâncias voláteis ou semi-voláteis a temperaturas elevadas, sendo a extração eficaz mesmo sem a presença de um solvente químico, o que a torna numa técnica revelante comparativamente às tradicionais, tais como o método de migração [25].

O método de extração é comparado com os métodos de migração, uma vez que estes são complementares, ou seja, o método de extração térmica direta permite a identificação de potenciais lixiviáveis, sem a utilização de solvente, durante o estudo de migração. Espera-se que o método de extração permita listar os potenciais lixiviáveis presentes na

no material da embalagem, enquanto que o método de migração permite verificar que compostos são capazes de migrar [26].

Devido a esta complementaridade de métodos, nesta dissertação recorreu-se ao método de extração térmica direta que é feita diretamente na embalagem de plástico em estudo. Os resultados obtidos do estudo de lixiviáveis por SPME/GC-MS são posteriormente comparados com os obtidos do método de extração térmica direta.

2.4.3. Micro-extracção de fase sólida (SPME)

A Micro-Extração de Fase Sólida é um método sensível de preparação de amostras com base no princípio da adsorção/absorção e dessorção, recorrendo-se ao uso de uma fibra revestida para concentrar compostos voláteis e semi-voláteis da amostra em estudo [27]. A SPME é utilizada numa variedade de aplicações, nas amostras ambientais, biológicas, farmacêuticas, alimentos e bebidas, aromas, análise forense e toxicológica e testes de produtos.

O método tem por base a utilização de uma fibra revestida com uma fase de extração, que pode ser um líquido (polímero) ou um sólido (sorvente) ou até uma combinação de ambos. A fibra está alojada numa agulha que se encontra ligada a uma seringa. Quando a fibra se encontra exposta à amostra, os analitos dividem-se da matriz da amostra para a fase estacionária até encontrar um equilíbrio. O revestimento da fibra extrai os compostos da amostra por absorção (revestimento líquido) ou adsorção (revestimento sólido), a fibra é posteriormente removida e inserida diretamente num instrumento cromatográfico, cromatografia gasosa (GC) ou HPLC, para dessorção e análise. A dessorção de analitos por GC é efetuada termicamente, por HPLC é utilizado um solvente para a dessorção para uma fase líquida [28].

A SPME convencional é utilizada para extrair e concentrar analitos para efeitos de análise por GC. A extração é efetuada por imersão direta (DI-SPME), em que a fibra é diretamente imersa na amostra líquida, ou por headspace SPME (HS-SPME), em que a fibra é exposta na fase de vapor acima de uma amostra [29].

2.5 Objetivo

O objetivo desta dissertação é avaliar as embalagens de plástico da indústria cosmética através da transposição dos ensaios otimizados e validados da indústria alimentar, utilizando os simuladores e condições de ensaio adaptadas para as necessidades dos cosméticos, e estabelecer uma correlação com os estudos de extraíveis e lixiviáveis, mais utilizados nas embalagens plásticas dos produtos farmacêuticos.

Capítulo 3

3. Materiais e Métodos

3.1. Embalagens utilizadas

Na avaliação da segurança das embalagens, o primeiro passo é identificar os materiais utilizados no fabrico da embalagem plástica, que inclui a identificação do tipo de plástico (por exemplo, polietileno, polipropileno, PET, PVC, etc.) e outros materiais.

Nos estudos realizados ao longo desta dissertação, utilizou-se embalagens de plástico sendo o material o PET, Politereftalato de etileno, com as seguintes características enunciadas na Tabela 6, fornecidas pelo fornecedor:

Tabela 6. Características da embalagem de plástico.

Característica	Valor	Tolerância
Peso	13,0 g	+/- 1
Altura total	114,3 mm	+/- 1
Capacidade de transbordo	115,0 ml	+/- 5
Ponto de enchimento	100,0 ml	
Largura	49,5 mm	+/- 0,5
Carga superior	200 N	

As embalagens foram disponibilizadas pela empresa HPRD, Lda, estas embalagens são utilizadas para produtos cosméticos.

3.2. Estudos de Migração Global

De acordo, com a informação discutida anteriormente definiu-se o seguinte protocolo para a realização do ensaio de migração global, tendo como referência os métodos validados presentes nas normas do Comité Europeu de Normalização (CEN), a norma EN 1186:9 -2002 [6].

Tendo em conta as características do frasco e a sua utilização, foi escolhido o método de exposição por enchimento.

Os simuladores utilizados foram: etanol 10%; etanol 30%; ácido acético 3%. A escolha destes simuladores, foi efetuada de forma que fossem representativos dos produtos cosméticos e das condições de uso.

O etanol está presente essencialmente em produtos cosméticos com base no tratamento de acne, o ácido acético é utilizado como calibrador do pH para a formulação estar compreendida entre o pH 4,5 e 5,0. Este intervalo de pH, considerado ligeiramente ácido é comum em produtos cosméticos, especialmente em produtos para cuidados com a pele, como cremes hidratantes, tónicos, loções e até mesmo alguns sabonetes líquidos, em produtos capilares, como condicionadores, pois ajuda a selar as cutículas capilares, proporcionando brilho e suavidade ao cabelo.

Como condições do ensaio, as temperaturas a que as embalagens com os respetivos simuladores estiveram sujeitas foram duas (20 °C e 40 °C), por um período de 10 dias.

As condições do ensaio, tempo e temperatura, foram definidas uma vez, considerando-se uma utilização de pelo menos 10 dias, tendo como condições de armazenamento a temperatura ambiente 20°C e uma temperatura de 40 °C foi escolhida como condição em caso extremo.

O número de embalagens necessárias, para a implementação do ensaio para se obter uma amostra é dependente do volume, quer isto dizer, que é necessário um total de 200 ml do simulador para se obter um resultado da amostra. Posto isto, foram utilizados um total de quarenta embalagens plásticas (vinte para cada condição de temperatura), uma vez que o volume de cada uma era de 100 ml e foram realizados duplicados de cada simulador.

Tabela 7. Condições do ensaio e número de embalagens em estudo.

Simulador	Condição	nº Embalagens
Etanol 10%	10 dias a 20 °C	4
Etanol 30%		4
Ácido acético 3%		4
Etanol 10%	10 dias a 40 °C	4
Etanol 30%		4
Ácido acético 3%		4

Procedeu-se à preparação dos simuladores, nos respetivos volumes necessários, o etanol 10% e 30% foi preparado com etanol (Etanol ≥99.8%, AnalaR NORMAPUR® ACS, Reag. Ph. Eur. reagente analítico) e água desionizada (água Milli-Q, resistência de 18,2 MΩ cm⁻¹ a 20,3°C, Millipore Milli-Q® Integral 3 Water Purification System), o

simulador ácido acético 3% foi preparado com ácido acético glacial (Acetic acid 100% AnalaR NORMAPUR ACS, Reag. Ph. Eur.) e água desionizada.

De seguida, preencheu-se as embalagens com o volume de 100 ml, medido com o auxílio de uma proveta, recorrendo assim ao Método de exposição por enchimento. As embalagens foram devidamente fechadas com as respetivas tampas e identificadas de acordo com as condições a que são sujeitas. As embalagens foram colocadas a 20°C, na estufa Thermostat Cabinet TS 606/2-i) e a 40 °C (estufa Memmert ULP500 (11192)) respetivamente. A temperatura de cada estufa foi monitorizada no decorrer dos 10 dias, para a estufa de 20 °C a monitorização foi realizada através do visor digital e na estufa de 40 °C recorrendo a um termómetro, os valores encontravam-se dentro do intervalo de 20 °C +/-1 e 40 °C +/-1. De realçar que foram realizados brancos para todos os simuladores, no qual foram colocados em embalagens de vidro, consideradas neutras.

Neste ensaio, as amostras de branco são utilizadas como controlo interno de qualidade, permitindo despistar contaminações do material utilizado e do processo experimental executado.

Após o tempo definido, as embalagens de plástico e vidro foram retiradas das estufas e inicia-se o método de evaporação de cada simulador. Este método, divide-se essencialmente em três etapas.

Numa primeira fase ocorre a preparação de cadinhos, estes são primeiramente colocados numa estufa (estufa Memmert ULP500 (11192)) a 105 °C durante 30 minutos, após o tempo decorrido estes são removidos da estufa e colocados num exsiccador para permitir o arrefecimento, de seguida são determinadas e registadas as massa individuais de cada cadinho que são pesadas numa balança de precisão (METTLER AE 260 DeltaRange ®). Os cadinhos são colocados novamente na estufa para ser possível repetir o ciclo de aquecimento, arrefecimento até peso constante (as massas individuais dos cadinhos não devem diferir mais do que 0,5 mg).

Numa segunda fase, são preparadas as amostras para a etapa seguinte: recolheu-se as embalagens que continham o mesmo simulador, na mesma condição de temperatura e o conteúdo foi esvaziado para um copo de 200 mL. O mesmo procedimento foi realizado para os Brancos.

Na última etapa, acontece a evaporação do simulador. Perfaz-se os cadinhos com o respetivo simulador e coloca-se numa placa de aquecimento com agitador magnético (Agimatic-N, J.P. Selecta), evapora-se a baixa temperatura, para evitar perdas ou sobreaquecimento dos resíduos.

Após a evaporação, leva-se os cadinhos à estufa, numa temperatura de 105 °C durante 30 minutos, para finalizar a evaporação. Os cadinhos são removidos e colocados no exsecador e posteriormente é efetuada a pesagem e registo das massas do cadinho com o resíduo, repete-se novamente este processo de aquecimento, arrefecimento e pesagem até peso constante.

3.3. Estudos de lixiviáveis

Os estudos de lixiviáveis foram realizadas 3 amostras armazenadas nas embalagens PET indicadas em 3.1: óleo de sésamo formulação preparada (consultar Anexo I) produto cosmético comercial. As amostras de óleo de sésamo e formulação preparada, tal como os simuladores escolhidos na migração global, são representativos de produtos cosméticos. O óleo de sésamo foi usado para simular produtos cosméticos que contenham óleos ou lipídios, como cremes e loções. Foi também usado na formulação preparada. A formulação comercial foi selecionada com o propósito de investigar se, ao submetê-la às condições de temperatura e tempo predefinidas, ocorre a liberação de substâncias, lixiviação, mesmo num produto previamente testado.

Estas amostras foram colocados nas embalagens de plástico e foram previamente submetidas durante 10 dias a temperaturas de 20 °C e 40 °C. Foram também colocadas nas mesmas condições as amostras do branco (embalagens de vidro) da formulação preparada e do óleo de sésamo

Os Brancos são utilizados como o controlo de qualidade interno do ensaio.

Após serem retirados da estufa, as amostras foram transferidas para vials de vidro para posterior análise por SPME-GC/MS.

Para a identificação dos compostos orgânicos voláteis das amostras de embalagens, nas condições definidas anteriormente, utilizou-se a técnica de Micro-extração em fase sólida acoplada a cromatografia gasosa com detetor de massa (Sistema de cromatografia gasosa HP 7890B em conjunto com um espetrómetro de massa Agilent Technologies 5977A e um amostrador automático Agilent 7693).

Na extração da amostra por SPME, utilizou-se uma fibra PDMS 100 µm, acondicionada durante 30 minutos a 280 °C. Na extração, 1 g da amostra em estudo foi transferida para um vial de 4 ml. Este vial foi equilibrado a 60 °C por um período de 20 minutos num banho termostático. Após este tempo, a fibra é então inserida no vial, em headspace, onde permanece durante 60 minutos. De seguida, a fibra é injetada no GC-MS, em que ocorre a sua desadsorção por 5 minutos, a uma temperatura de 250 °C.

Para a separação dos analitos, recorreu-se a uma coluna capilar com as seguintes características: enchimento de 5% de fenilmetilsiloxano (HP 5MS), 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μ de espessura, da marca J & W Scientific (Folsom, CA, EUA).

Nas análises de espectrometria de massa, as temperaturas de funcionamento da linha de transferência, do quadrupolo e da fonte de ionização foram de 280, 150 e 230 °C, respetivamente. Os espectros de massa por impacto de eletrões foram registados a 70 eV, a corrente de ionização foi de 35 μ A e a aquisição de dados foi realizada em modo de varrimento (50-550 m/z), em modo splitless com um fluxo de 1,0 ml/min com hélio como gás de arraste.

A identificação dos compostos foi efetuada através da comparação dos espectros de massa utilizando o software Agilent MS ChemStation, versão B.04.03 (Palo Alto, CA, EUA) equipado com as bibliotecas de espectros de massa NIST20, Wiley12 e SWGDRUGv8 com um limiar de semelhança superior a 80%, ou utilizando padrões comerciais quando disponíveis [27].

3.4. Estudo de extração térmica

O estudo de extração térmica, realizado diretamente na embalagem plástica, tem como finalidade a identificação de compostos orgânicos voláteis e semi-voláteis que podem migrar da embalagem de plástico, comparando-os com os compostos obtidos dos estudos de extraíveis.

Realizaram-se um total de três ensaios, dois deles com a amostra de uma embalagem, “embalagem 1” e um com uma amostra da outra embalagem, “embalagem 2”.

O primeiro ensaio, inicia-se com o corte da parede da embalagem 1 em pequenos pedaços quadrados (1-2 mm) que foram introduzidas no tubo de aço (0,306g).

No segundo ensaio, cortou-se um pedaço da embalagem 2 (tiras de 1 mm), aumentando a massa inserida no tubo de aço (0,444g).

O terceiro ensaio, consistiu na repetição da utilização da embalagem 1 mas o corte da embalagem foi em tiras (0,457g) para obter uma comparação mais direta com o segundo ensaio.

Sucintamente o estudo consistiu no enchimento de um tubo de aço com pedaços da embalagem (entre 0,3 a 0,5 g), que após desadsorção térmica do tubo à temperatura de 50 °C num intervalo de tempo de 30 minutos (Perkin Elmer, modelo Matrix ATD350,

acoplado ao GC), foi analisado via cromatografia gasosa, com quantificação e identificação por detetor seletivo de massa (GC/MSD) (Agilent Technologies, modelo 8890 e um detetor seletivo de massa, da mesma marca, modelo 5977B). Foi realizado um varrimento que incluiu compostos orgânicos voláteis e semi-voláteis.

Capítulo 4

4. Resultados e Discussão

4.1. Migração Global

Para ser possível calcular o valor da migração global, existem alguns cálculos intermédios que são necessários, tais como a área superficial da embalagem, apresentada em dm^2 , pela Equação 1.

As medidas da embalagem são respetivamente, 1 dm de altura por 0,5 dm de largura.

$$A = L \times h$$

Equação 1 Área superficial da embalagem

Onde, corresponde:

A é a área superficial;

L é a largura da embalagem;

h é a altura da embalagem.

Pela Equação 2, é possível calcular a massa do resíduo, que se apresenta em g.:

$$m_r = m_1 - m_2$$

Equação 2 Massa do resíduo

Onde, corresponde:

m_r é a massa do resíduo

m_1 é a massa do cadinho com a amostra (valores enunciados no Anexo II)

m_2 é a massa do cadinho sem a amostra (valores enunciados no Anexo II)

Uma vez que o volume da embalagem é inferior a 200 ml, a equação correspondente para obter os valores da migração global em mg/ dm² é descrita pela Equação 3.

$$M = \frac{m_r \times 1000}{A \times N}$$

Equação 3 Migração Global do simulador

Onde, corresponde:

M é a migração global do simulador em mg/ dm²

m_r é a massa do resíduo em g

A é a área de superfície da embalagem em dm²

N é o número de embalagens expostas ao simulador, neste caso sendo 2

Foi realizado o cálculo da migração global para cada simulador e condição respetivamente, os resultados estão apresentados na Tabela 8 e 9, os resultados dos brancos e respetivas condições são apresentados nas Tabelas 10 e 11. O valor da migração global dos simuladores e dos brancos apresentados nas tabelas seguintes, corresponde à média dos cadinhos utilizados em cada ensaio.

Para o ensaio da migração global, foi estabelecido o limite de quantificação do método (LQ), que corresponde à menor migração quantificada na amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão. Este LQ foi estimado com base na incerteza da balança utilizada. O valor apurado para o LQ é de 0,1mg /dm².

Tabela 8. Resultados da Migração Global para a condição de 20 ° C, 10 dias.

Simulador	Migração global (mg / dm ²)	
	Ensaio 1	Ensaio 2
Etanol 10%	0,32	0,17
Etanol 30%	< LQ	< LQ
Ácido acético 3%	< LQ	0,1750

Tabela 9. Resultados da Migração Global para a condição de 40 ° C, 10 dias.

Simulador	Migração global (mg / dm^2)	
	Ensaio 1	Ensaio 2
Etanol 10%	< LQ	< LQ
Etanol 30%	0,27	0,36
Ácido acético 3%	< LQ	< LQ

Tabela 10. Resultados da Migração Global dos brancos para a condição de 20 °C, 10 dias.

Simulador	Migração global (mg / dm^2)
Etanol 10%	0,53
Etanol 30%	< LQ
Ácido acético 3%	0,13

Tabela 11. Resultados da Migração Global dos brancos para a condição de 40 ° C, 10 dias.

Simulador	Migração global (mg / dm^2)
Etanol 10%	0,19
Etanol 30%	< LQ
Ácido acético 3%	< LQ

Pelos resultados obtidos verificou-se que não há diferenças significativas entre os 2 ensaios, para cada um dos simuladores e nas condições de temperatura consideradas (não variam mais do que 2 mg / dm^2 para os dois resultados obtidos para cada condição).

Os resultados dos brancos, que não apresentaram valores inferiores ao limite de quantificação, são baixos, não variando consideravelmente dos resultados das amostras permitindo assegurar a ausência de contaminações ou interferências no processo experimental.

Analisando os dados das tabelas, não é possível estabelecer uma relação entre as condições de temperatura a que as embalagens com os simuladores foram submetidas com os valores da migração global, uma vez que não diferem substancialmente.

Verifica-se que os 3 simuladores estudados, possuem valores de migração global inferiores a 10 mg / dm^2 , valor indicado na legislação aplicada à migração global relativa às embalagens em contacto com os alimentos (Regulamento nº10/2011). Estes valores sugerem que a migração de substâncias da embalagem para os produtos cosméticos é considerada baixa e está dentro de um nível aceitável de segurança de acordo com as regulamentações aplicáveis.

4.2. Estudos de lixiviáveis

Ao longo da Tabela 1. até à Tabela 18, são enunciados os compostos que foram identificados através do método de HS-SPME –GC/MS.

Tabela 12. Identificação dos COVs presentes no branco da emulsão preparada a 40 ° C.

Nome do composto	Fórmula Molecular	CAS #	Tempo de retenção	Área (%)
<i>Cyclohexasiloxane</i>	C ₁₂ H ₃₆ O ₆ Si ₆	540-97-6	41,762	51,33

Tabela 13. Identificação dos COVs presentes no branco da emulsão preparada a 20 ° C.

Nome do composto	Fórmula Molecular	CAS#	Tempo de retenção	Área (%)
<i>Decamethylcyclopentasiloxane</i>	C ₁₀ H ₃₀ O ₅ Si ₅	541-02-6	29,876	-0,47

Tabela 14. Identificação dos COVs presentes no branco do óleo de sésamo a 40 ° C.

Nome do composto	Fórmula Molecular	CAS #	Tempo de retenção	Área (%)
<i>Octamethylcyclotetrasiloxane</i>	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	556-67-2	18,349	6,37
<i>Decamethylcyclopentasiloxane</i>	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	541-02-6	30,085	21,96
<i>Cyclohexasiloxane</i>	C ₁₂ H ₃₆ O ₆ Si ₆	540-97-6	41,757	19,78

Tabela 15. Identificação dos COVs presentes na amostra de emulsão preparada 20 ° C.

Nome do composto	Fórmula Molecular	CAS #	Tempo de retenção	Área (%)
<i>Octamethylcyclotetrasiloxane</i>	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	556-67-2	18,777	12,88
<i>Decamethylcyclopentasiloxane</i>	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	541-02-6	30,031	18,67
<i>Cyclohexasiloxane</i>	C ₁₂ H ₃₆ O ₆ Si ₆	540-97-6	41,758	15,62
<i>Tetradecamethylcycloheptasiloxane</i>	C ₁₄ H ₄₂ O ₇ Si ₇	107-50-6	52,405	5,55

Tabela 16. Identificação dos COVs presentes na amostra de emulsão preparada 40 ° C.

Nome do composto	Fórmula Molecular	CAS #	Tempo de retenção	Área (%)
<i>Cyclohexasiloxane</i>	C ₁₂ H ₃₆ O ₆ Si ₆	540-97-6	41,755	29,28

Tabela 17. Identificação dos COVs presentes na amostra do produto cosmético comercial 20 °C.

Nome do composto	Fórmula Molecular	CAS #	Tempo de retenção	Área (%)
<i>Myrcene</i>	C ₁₀ H ₁₆	123-35-3	16,602	2,04
<i>Limonene</i>	C ₁₀ H ₁₆	138-86-3	19,218	5,54
<i>Cis-Ocimene</i>	C ₁₀ H ₁₆	27400-71-1	20,279	0,19
<i>3,7-Dimethylocta-1,3,7-triene</i>	C ₁₀ H ₁₆	502-99-8	21,314	1,94
<i>Gamma-Terpinene</i>	C ₁₀ H ₁₆	99-85-4	21,757	0,94
<i>3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol</i>	C ₁₂ H ₁₈ O	22564-99-4	25,519	0,22
<i>Linalool</i>	C ₁₀ H ₁₈ O	78-70-6	25,830	2,90
<i>Neo-allo-ocimene</i>	C ₁₀ H ₁₆	7216-56-0	27,322	0,11
<i>Decyl aldehyde</i>	C ₁₀ H ₂₀ O	112-31-2	33,051	0,13
<i>Neral</i>	C ₁₀ H ₁₆ O	106-26-3	36,003	0,15
<i>Linalyl acetate</i>	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	115-95-7	36,693	0,11
<i>Camphor</i>	C ₁₀ H ₁₆ O	76-22-2	36,630	1,16
<i>Isobornyl acetate</i>	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	125-12-2	28,726	0,96
<i>Geranyl acetate</i>	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	105-87-3	45,437	0,56
<i>Benzyl Benzoate</i>	C ₁₄ H ₁₂ O ₂	120-51-4	66,549	5,85

Tabela 18. Identificação dos COVs presentes na amostra de produto cosmético comercial 40 °C.

Nome do composto	Fórmula Molecular	CAS #	Tempo de retenção	Área (%)
<i>Limonene</i>	C ₁₀ H ₁₆	138-86-3	19,093	17,36
<i>Isobornyl acetate</i>	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	125-12-2	38,495	10,90
<i>Geranyl acetate</i>	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	105-87-3	45,02	37,40
<i>Benzyl Benzoate</i>	C ₁₄ H ₁₂ O ₂	120-51-4	66,285	0,76

Nas amostras de óleo de sésamo a 20 °C e 40 °C. verificou-se que a intensidade do pico dos analitos era quase nula, não sendo possível fazer a sua integração.

O perfil cromatográfico encontrado para o branco e formulação a 40 °C são similares, tendo sido identificado o mesmo composto, permitindo concluir que não se trata de um composto lixiviado da embalagem.

Para a condição de 20°C, um dos compostos identificados no branco foi também, identificado na formulação (*Decamethylcyclopentasiloxane*).

Dos 19 compostos que estão listados, 12 são considerados responsáveis por odores agradáveis como de limão, lavanda. Os compostos são produtos naturais, encontrados em plantas, nomeadamente em *Teucrium montanum*, *Xylopiá sirecea*, entre outros

(compostos identificados nas Tabelas 17 e 18). Os restantes compostos, identificados como compostos organossilícos, definidos como compostos organometálicos que contêm ligações carbono-silício. A maioria destes são idênticos aos compostos orgânicos comuns, pois são incolores, inflamáveis, hidrofóbicos e estáveis ao ar.

Comparando a possível influência que a diferença de temperatura poderia apresentar nas características da formulação, foi possível visualizar que para as amostras dos simuladores às temperaturas de 20 °C e 40 °C, não foi possível estabelecer uma relação.

4.3. Estudo da extração térmica

A Tabela 8 apresenta os resultados de COVs e COSVs mais representativos do estudo de embalagens de plástico a 50 °C. A identificação dos COSVs é difícil, uma vez que são apresentadas diversas alternativas com o mesmo grau de certeza, apresentando-se assim como não identificadas.

Tabela 19. Níveis de COVs e COSVs observados através dos três ensaios.

Composto	CAS	Concentração (ng/g)		
		Embalagem 1 (pedaços) (0,306 g)	Embalagem 2 (tiras) (0,444 g)	Embalagem 1 (tiras) (0,457 g)
<u>COVs</u>				
m/p-xileno	108-38-3/106-42-3	3,5	1,9	2,3
o-xileno	95-47-6	2,2	1,1	1,8
decametilciclopentassiloxano	541-02-6	0,8	não definido	0,8
<u>COSVs</u>				
debutiladipato	105-99-7	134	16,5	40,3
1-hexadeceno	629-73-2	36,6	4,5	14,0
tridecilo de benzoato	29376-83-8	63,3	10,9	18,1

Analisando os resultados, podemos realçar que os valores da emissão de COVs e COVs estão aumentados nos resultados da embalagem 1, pode-se dever ao facto de ter pedaços mais pequenos, uma vez que se relaciona com a área de corte. Esta área de corte é superior quando os pedaços são mais pequenos. Porém, não será muito realista, uma vez que a quando da utilização da embalagem pelo utilizador, esta encontra-se por inteiro, não existindo áreas de corte. Outro fator a ter em conta nestes resultados, é que as duas embalagens não eram duplicados, podendo existir assim diferenças qualitativas entre elas.

Os valores de COVs obtidos são muito baixos, significando que nestas condições de ensaio não há libertação de COVs para o produto cosmético.

O estudo foi realizado no Laboratório de Ar Interior do INEGI –Instituto de Ciência e Inovação em Engenharia Mecânica e Engenharia Industrial.

Capítulo 5

5. Conclusões e perspectivas futuras

Esta dissertação tinha como objetivo avaliar as embalagens de plástico da indústria cosmética através da transposição dos ensaios de migração utilizados de embalagens plásticas em contacto com os alimentos, utilizando os simuladores em condições de ensaio adaptadas para as necessidades dos cosméticos. Pretendia-se ainda aplicar o conceito de estudos de extraíveis e lixiviáveis, frequentemente utilizados nas embalagens plásticas de produtos farmacêuticos.

Para isso foram realizados: ensaio de migração global, ensaio de lixiviáveis e ensaio de extraíveis (extração direta térmica).

Relativamente aos resultados obtidos do ensaio de migração global, verificou-se que brancos dos simuladores etanol 10%, etanol 30% e ácido acético 3% nas temperaturas de 20 °C e 40°C apresentaram valores de migração global inferiores ao limite de quantificação ou, não variando consideravelmente dos resultados das amostras.

Relativamente aos resultados dos simuladores de etanol 10%, etanol 30% e ácido acético 3% nas temperaturas de 20 °C e 40°C foram inferiores a 10 mg / dm², Limite de Migração Global utilizado para as embalagens plásticas em contacto com os alimentos. Um valor de migração global < 10 mg/dm² sugere que a migração de substâncias da embalagem para os alimentos é considerada baixa e está dentro de um nível aceitável de segurança de acordo com as regulamentações aplicáveis.

Considerando que estes estudos fornecem informação sobre a quantidade de substâncias migradas por área de superfície, recorrendo a procedimentos analíticos relativamente simples, considera-se que podem ser utilizados na indústria cosmética, recorrendo a simuladores representativos de produtos cosméticos, como os utilizados neste trabalho, bem como as condições de temperatura e tempo definidas. Devem ainda ser utilizados outros simuladores a ter uma representação mais alargada destes produtos.

Falta pois, estabelecer um limite de migração global para as embalagens em contacto com os produtos cosméticos, baseados em avaliações de segurança que devem ter em consideração um conjunto de fatores, como sejam o tipo de embalagem, o tipo de produto cosmético, a concentração de substâncias migradas e o tempo de contato entre a embalagem e o produto. Os limites são estabelecidos para garantir que as concentrações de substâncias migradas não representem riscos à saúde dos consumidores ou afetem adversamente a qualidade do produto cosmético.

A extração térmica é uma técnica comum usada em estudos de extraíveis permitindo entender como a embalagem se comporta em situações de aquecimento e verificar se há migração de substâncias da embalagem para o produto em condições elevadas de temperatura. Esses estudos são importantes, especialmente em produtos que são frequentemente submetidos a processos de temperatura elevada, durante a preparação, embalagem ou armazenamento. O ensaio de extração direta térmica efetuado à embalagem de plástico que foi utilizada nos restantes ensaios não detetou a presença de muitos compostos COVs e COSVs, contudo foi possível relacionar os compostos obtidos com os compostos detetados nos lixiviáveis. O composto orgânico volátil decametilciclopentassiloxano que está presente na embalagem plástica foi detetado na emulsão preparada a 20 °C, levando-nos a pensar numa potencial migração da embalagem para o produto. Contudo, este composto aparece também no branco, ou seja, no produto armazenado numa embalagem de vidro, podendo, portanto, este composto fazer parte da formulação. Esta metodologia, apresenta-se vantajosa relativamente aos estudos de extraíveis habitualmente utilizados, uma vez que não recorre à utilização de solventes orgânicos.

Os COVs, identificados nos estudos de lixiviáveis, não foram conclusivos relativamente às condições de ensaio definidas.

Como seria de esperar os resultados obtidos para a formulação cosmética comercializada não detetou nenhum composto orgânico que seja considerado de risco para a saúde humana, apenas detetou compostos responsáveis pela fragância da formulação.

Com base nos resultados da análise, os pesquisadores ou fabricantes podem avaliar a segurança da embalagem em relação ao produto embalado. Se substâncias indesejadas ou perigosas forem identificadas em níveis significativos, medidas corretivas podem ser necessárias.

Apesar de não ter sido possível obter os resultados esperados, o objetivo foi atingido, no sentido em que se criou uma base de trabalho para uma avaliação mais adequada das embalagens de plásticos na indústria da cosmética. Foi ainda possível identificar uma técnica analítica de extraíveis, sem recurso a solventes orgânicos e menor manipulação manual na execução do ensaio.

Como perspetivas futuras, e já abordado acima, é necessário definir um Limite de Migração Global para as embalagens em contacto com os produtos cosméticos e identificar uma gama mais alargada de simuladores, aumentando assim a representatividade dos mesmos. Deve ainda considerar-se novas condições de ensaio, principalmente no que diz respeito ao tempo definido.

No futuro, dever-se-ia averiguar a possibilidade de utilizar mais metodologias analíticas e em diferentes condições, para poder se obter um espectro maior de comparações, como por exemplo, o recurso à Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para quantificação dos compostos obtidos nos estudos de extraíveis.

Bibliografia

1. Briasco B, Capra P, Cozzi AC, Mannucci B, Perugini P. Packaging evaluation approach to improve cosmetic product safety. *Cosmetics*. 2016 Sep 1;3(3).
2. Fasano E, Bono-Blay F, Cirillo T, Montuori P, Lacorte S. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control* [Internet]. 2012;27(1):132–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.03.005>.
3. Kunal, Mehta, et al. "Recent Trends in Pharmaceutical Packaging: A Review." *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Science* 2012;1(3).
4. Comissão Europeia. Regulamento (UE) 2016/1416 Da Comissão de 24 de agosto de 2016 que altera e retifica o Regulamento (UE) n.º 10/2011 relativo aos materiais e objetos de matéria plástica destinados a entrar em contato com os alimentos. *J. Of. da União Eur.* (2016).
5. ISO 22716:2006. *Cosmetics - Good Manufacturing Practices (GMP) – Guidelines on Good Manufacturing Practices (2006)*.
6. *Cosmetics Europe – Advisory Document – Information Exchange On Cosmetic Packaging Materials Along the Value Chain In The Context Of The EU Cosmetics Regulation EC 1223/2009*. 2019.
7. ISO 1186-1:2002. *Materials and articles in contact with foodstuffs – Plastics – Part 1: Guide to the selection of conditions and test methods for overall migration*.
8. ISO 1186-9:2002. *Materials and articles in contact with foodstuffs – Plastics – Part 9: Test methods for overall migration into aqueous food simulants by article filling*.
9. Comissão Europeia. Regulamento (UE) n.º 1223/2009 da Comissão, relativo aos produtos cosméticos. *J. Of. da União Eur.* (2009)..
10. Commission Implementing Decision of 25 November 2013 on Guidelines on Annex I to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products.
11. Murat P, Ferret PJ, Coslédan S, Simon V. Assessment of targeted non-intentionally added substances in cosmetics in contact with plastic packagings. Analytical and toxicological aspects. *Food Chem Toxicol*. 2019 Jun 1;128:106–18.
12. Cuadros-rodríguez L, Lazúen-muros M, Ruiz-samblás C. Leachables from plastic materials in contact with drugs . State of the art and review of current analytical approaches. *Int J Pharm* [Internet]. 2020;583(December 2019):119332. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119332>
13. Product Quality Research Institute (PQRI), Leachables and Extractables Working Group. *Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products*; Product Quality Research Institute: Arlington, VA, 2006
14. Broschard TH, Glowienke S, Bruen US, Nagao LM, Teasdale A, Stults CLM, et al. Assessing safety of extractables from materials and leachables in pharmaceuticals and biologics – Current challenges and approaches. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2016;81:201–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.08.011>
15. Jenke D. Identification and quantitation classifications for extractables and leachables. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2020 Apr 1;74(2):275–85.

16. Shin C, Kim D, Kim J, Ho J, Song M. Migration of substances from food contact plastic materials into foodstuff and their implications for human exposure. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2021;154(April):112373. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112373>
17. Simoneau C. Guidelines on testing conditions for articles in contact with foodstuffs (with a focus on kitchenware) - EUR 23814 EN 2009. Vol. 5, *EFSA Journal*. 2015. 76–85 p.
18. Comissão Europeia. Regulamento (UE) n. ° 10/2011 da Comissão, relativo aos materiais e objectos de matéria plástica destinados a entrar em contacto com os alimentos. *J. Of. da União Eur.* (2011).
19. USP <1663>. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. (2021).
20. USP <1664>. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. (2021).
21. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan RO, McGovern T, Norwood DL, et al. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. *Toxicol Sci.* 2007;97(2):226–36.
22. Norwood DL, Paskiet D, Ruberto M, Feinberg T, Schroeder A, Poochikian G, et al. Best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products: An overview of the PQRI recommendations. *Pharm Res.* 2008;25(4):727–39.
23. PQRI. Parenteral and Ophthalmic Drug Products Leachables and Extractables Working Group: Study Protocol - Stage 1 Amendment #1. (2011);
24. Comissão Europeia. Diretiva do Conselho 82/711/CEE, que estabelece as regras de base necessárias à verificação da migração dos constituintes dos materiais e objetos em matéria plástica destinados a entrar em contacto com os géneros alimentícios. *J. Of. das Comunidades Eur.* (1982)
25. Even M, Juritsch E, Richter M. Trends in Analytical Chemistry Measurement of very volatile organic compounds (VVOCs) in indoor air by sorbent-based active sampling : Identifying the gaps towards standardisation. 2021;140.
26. Murat P, Puttaswamy SH, Ferret PJ, Coslédan S, Simon V. Identification of potential extractables and leachables in cosmetic plastic packaging by microchambers-thermal extraction and pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry. *Molecules.* 2020 May 1;25(9).
27. Brinca AT, Anjos O, Alves MMC, Sousa Â, Oliani AH, Breitenfeld L, et al. Volatilomics as an Emerging Strategy to Determine Potential Biomarkers of Female Infertility: A Pilot Study. *Biomedicines.* 2022;10(11):1–17.
28. ISO 16000-6. Indoor air- PART 6: Determination of volatile organic compounds in indoor and test chamber air by active sampling on Tenax TA sorbent, thermal desorption and gas chromatography using MS or MS-FID (2011).
29. Chen Y, Fu Y, Li P, Xi H, Zhao W, Wang D, et al. Characterization of Traditional Chinese Sesame Oil by Using Headspace Solid-Phase Microextraction/Gas Chromatography–Mass Spectrometry, Electronic Nose, Sensory Evaluation, and RapidOxy. *Foods.* 2022;11(22).
30. Gillian M. Eccleston. *Emulsions and creams* : Elsevier (2013).
31. Li M, McClements DJ. Design principles of oil-in-water emulsions with functionalized interfaces : Mixed , multilayer , and covalent complex structures. 2020;(April):1–32.
32. Singh Y, Gopal J, Raval K, Ali F, Chaurasia M, Jain NK, et al. Nanoemulsion : Concepts , development and applications in drug delivery. *J Control Release*

[Internet]. 2017;252:28–49.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>

Available

from:

Anexo I

Desenvolvimento de uma formulação cosmética

Emulsão é designada como uma dispersão de dois líquidos imiscíveis (ou parcialmente), no qual um dos líquidos encontra-se de forma uniforme sob a forma de gotículas, fase dispersa, sendo o outro líquido considerado a fase contínua. Os líquidos imiscíveis, são descritos, como óleo e água, representando a fase não polar e polar respetivamente (30).

As emulsões de óleo em água (o/a) contêm gotículas de óleo dispersas em água, e as emulsões de água em óleo (a/o) contêm gotículas de água dispersas em óleo.

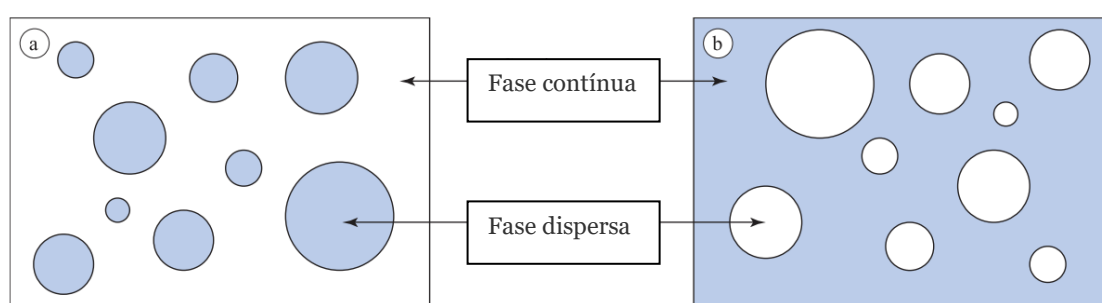


Figura 2. Representação esquemática de (a) uma emulsão de óleo em água e (b) uma emulsão de água em óleo. A área sombreada representa o óleo (11).

Uma vez que as emulsões são termodinamicamente instáveis, estas voltaram para fases contínuas separadas de óleo e água, a não ser, que sejam cineticamente estabilizadas pela adição de agentes emulsionantes.

As emulsões óleo em água consistem numa fase dispersa (óleo), numa camada interfacial (emulsionante) e numa fase contínua (água).

Estruturalmente, as gotículas de óleo revestidas com emulsionante estão dispersas na fase aquosa e a interface atua como uma região estreita onde as moléculas de emulsionante se acumulam.

O tipo de emulsionante e a sua concentração utilizada para regular as propriedades das interfaces óleo-água, tais como a sua espessura, densidade de empacotamento, carga e reologia, têm impacto na formação, estabilidade e desempenho da emulsão (31).

Os emulsionantes são moléculas anfífilas, estas estabilizam as emulsões reduzindo a tensão interfacial entre elas, evitando assim a agregação das gotículas. Tendem a adsorver-se rapidamente na interface óleo/água e proporcionam uma estabilização estérica, eletrostática ou electro-estérica dupla. Um emulsionante comum utilizado nas emulsões é a lecitina (32).

Por vezes, são utilizados co-emulsionantes, estes têm como função complementar os emulsionantes, pois adaptam-se adequadamente entre as áreas estruturalmente mais fracas, criando um reforço na camada interfacial. Os co-emulsionantes que habitualmente se utilizam incluem o propilenoglicol, o polietilenoglicol, o etanol, o transcitol, a glicerina, o etilenoglicol e o propanol (32).

Os conservantes utilizados nas emulsões devem satisfazer critérios como baixa toxicidade, estabilidade ao calor e ao armazenamento, compatibilidade física e química, odor, sabor e cor aceitáveis e devem ter um amplo espectro anti-microbiano. Os microrganismos desenvolvem-se tanto em óleo como em água e, conseqüentemente, o conservante selecionado deve atingir uma concentração eficaz em ambas as fases (32)

Os ingredientes utilizados no desenvolvimento da formulação cosmética foram: água desionizada, NaCl 0,9%, *PEG-7 Glycerol Cocoate*, *Microcare SBCT*, *Fluidifeel easy*, goma xantana, óleo de sésamo, álcool cetílico, *Glyceryl Stearate Cocoate SE* e ácido cítrico 50% (apenas para efeito de calibração de pH).

O processo de desenvolvimento de formulação cosmética envolveu as seguintes etapas: pesou-se os respetivos ingredientes da fase aquosa (fase A) e fase oleosa (fase B) separadamente em copos volumétricos; colocou-se num banho de água (VWR VWB 26) a cerca de 80 °C até se atingir a fusão dos ingredientes, agitou-se moderadamente o conteúdo presente nos copos volumétricos no agitador de laboratório em hélice (Heidolph RZR 2041) e juntou-se as duas fases; acertou-se o pH da emulsão através de ácido cítrico 50% recorrendo a tiras de pH até este se estabelecer um valor de pH entre 4,5 e 5,0; colocou-se a emulsão nas embalagens plástica e embalagens de vidro (para amostra de branco) para estudo posterior de migração específica.

Na Tabela 20, encontra-se a composição dos ingredientes da formulação cosmética, juntamente com suas funções e as percentagens utilizadas.

Tabela 20. Composição da formulação cosmética.

Fase	Ingrediente	Função	%
Fase aquosa (fase A)	Água desionizada	Base	64,68
	NaCl	Base	0,90
	<i>PEG-7 Glycerol</i> <i>Cocoate</i>	Emulsionante	0,50
	<i>Microcare SBCT</i>	Conservante	1,25
	<i>Fluidifeel easy</i>	Emulsionante	2,00
	Goma xantana	Estabilizante	0,30
Fase oleosa (fase B)	Óleo de sésamo	Base	20
	Álcool cetílico	Agente de viscosidade	10
	<i>Glyceryl Stearate</i> <i>Cocoate SE</i>	Co-emulsionante	0,64

Anexo II

Registo das massas utilizadas para o cálculo da migração global (subcapítulo 4.1)

Tabela 21. Massas dos cadinhos sem amostra para a condição de 20 °C por um período de 10 dias.

Simulador	1ª Pesagem (g)	2ª Pesagem (g)
Branco etanol 10%	19,0781	19,0781
Etanol 10% (1)	19,6811	19,6811
Etanol 10% (2)	19,1485	19,1485
Branco etanol 30%	19,5245	19,5246
Etanol 30% (1)	18,2760	18,2761
Etanol 30% (2)	20,2708	20,2710
Branco ácido acético 3%	19,6283	19,6284
Ácido acético 3% (1)	19,7562	19,7563
Ácido acético 3% (2)	17,5315	17,5316

Tabela 22. Massas dos cadinhos sem amostra para a condição de 40 °C por um período de 10 dias.

Simulador	1ª Pesagem (g)	2ª Pesagem (g)
Branco etanol 10%	18,4751	18,4753
Etanol 10% (1)	19,1511	19,1512
Etanol 10% (2)	19,7565	19,7567
Branco etanol 30%	19,9776	19,9788
Etanol 30% (1)	19,9832	19,9833
Etanol 30% (2)	17,3181	17,3182
Branco ácido acético 3%	18,7407	18,7409
Ácido acético 3% (1)	19,3687	19,3688
Ácido acético 3% (2)	18,9928	18,9928

Tabela 23. Massas dos cadinhos com amostra para a condição de 20 °C por um período de 10 dias.

Simulador	1ª Pesagem (g)	2ª Pesagem (g)
Branco etanol 10%	19,0786	19,0787
Etanol 10% (1)	19,6813	19,6815
Etanol 10% (2)	19,1486	19,1486
Branco etanol 30%	19,5245	19,5246
Etanol 30% (1)	18,2761	18,2762
Etanol 30% (2)	20,2709	20,2710
Branco ácido acético 3%	19,6284	19,6286
Ácido acético 3% (1)	19,7563	19,7564
Ácido acético 3% (2)	17,5317	17,5318

Tabela 24. Massas dos cadinhos com amostra para a condição de 40 °C por um período de 10 dias.

Simulador	1ª Pesagem (g)	2ª Pesagem (g)
Branco etanol 10%	18,4750	18,4751
Etanol 10% (1)	19,1511	19,1512
Etanol 10% (2)	19,7566	19,7568
Branco etanol 30%	19,9778	19,9777
Etanol 30% (1)	19,9835	19,9836
Etanol 30% (2)	17,3184	17,3186
Branco ácido acético 3%	18,7409	18,7409
Ácido acético 3% (1)	19,3687	19,3688
Ácido acético 3% (2)	18,9928	18,9930